

骨粗鬆症の 予防と治療ガイドライン 2015年版

編集

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会

(日本骨粗鬆症学会 日本骨代謝学会 骨粗鬆症財団)

委員長 折茂 肇

序文

わが国においては、人口の急速な高齢化に伴い骨粗鬆症の患者が年々増加しつつあり、その数は現時点では1300万人と推測されている。骨粗鬆症では椎体、前腕骨、大腿骨近位部などの骨折が生じやすく、その対策が医療のみならず社会的にも重要な課題となっている。

最近本症に対する社会的関心が高まりつつあるが、骨粗鬆症についての一般の医師の理解はいまだに不十分で、骨粗鬆症検診により抽出された要精査者の受け皿となる医療施設がきわめて少ないので現状である。医師のなかには骨粗鬆症は単なる「骨の老化現象」であり、「疾患」ではなく、したがって予防も治療も必要と考えている人が少なからずいる。骨粗鬆症は骨の「病的老化」で、明らかな「疾患」であり、骨折は骨が脆くなるために起こる合併症で、予防および治療が必要である。

骨粗鬆症の予防において重要なことは、まず第一に、成長期に骨量を十分に増加させて高い最大骨量を獲得することである。次に重要なことは、女性においては閉経後急速に骨量が減少するので、閉経後女性の急速な骨量減少者を早期にスクリーニングし、骨量のさらなる減少をくい止めることである。さらに骨量がすでに著しく低下している高齢者においては、骨量の維持とともに転倒の防止が重要である。

1990年代にはEBM (evidence-based medicine) の概念が提唱され、臨床医学の基本的な考え方となつた。骨粗鬆症の分野においてもこの考え方を取り入れられ、1994年以降欧米においては骨折抑制をエンドポイントとした大規模な臨床試験が次々と行われるようになった。さらに、骨塩分析装置を用いての骨量測定や骨代謝マーカーの測定の普及により、骨代謝の状態が客観的に評価できるようになり、骨粗鬆症の診断および治療は大きな進歩を遂げた。

わが国においては、1998年厚生省長寿科学総合研究一骨粗鬆症研究班のワーキンググループが、EBMの考えに基づいて骨粗鬆症治療薬に関する情報を客観的立場から評価して整理し、「骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン」（1998年版）を作成した。その当時わが国においては、新GCPの導入によ

り近代的な薬剤開発が行われるようになったが、開発期間の延長などの理由により最新の薬剤の導入が遅延し、このため新しい知見の多くが欧米諸国で行われた大規模臨床試験に頼らざるを得ない状況にあった。

骨粗鬆症の概念および定義も最近大きく変化した。1991年コペンハーゲンで開催された骨粗鬆症のコンセンサス会議では「骨粗鬆症とは低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増加する疾患である」と定義された。1994年WHOの研究班はこれを受けて、骨密度を中心とした診断基準を作成した。2000年米国の国立衛生研究所（NIH）で開催されたコンセンサス会議では、従来の骨密度を中心とした考え方を改め、骨粗鬆症の定義を「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大した骨格疾患」と修正した。骨強度は骨密度と骨質の二つの要因により規定されることから、骨質の役割が新たに注目されるようになったのである。

このような情勢に対応すべく2002年に「骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン」（1998年版）の改訂版が作成された。2002年9月の時点ではカルシウム、エストロゲン、蛋白同化ステロイド、カルシトニン、活性型ビタミンD₃、イブリフラボン、レテノン、ビスホスホネートなどの薬物が骨粗鬆症の治療薬として保険適用となった。その後ラロキシフェンが新たに認可され、さらに診断基準とは別に薬物治療開始基準を設定しようとのWHOを中心とした国際的な動きのあったことなどから、2002年度版をより現状に適した内容とするために、薬物療法のみならず、骨粗鬆症診療の全般に視野を広げ、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」と名を改めて新しいガイドラインを刊行することになった。

2006年版が刊行されてから5年が経過し、この間EBMの概念も広く浸透し、さまざまな領域で科学的な評価に基づいた診療指針が公表されるようになった。これまでに作成されたガイドラインは多領域の専門家からなる学際的な集団によって作成されたということが特徴であり、Minds掲載ガイドラインの中でも常に全疾患平均の2～3倍の閲覧数を記録したことから、社会的にも高い評価を受け、活用されていると思

われた。しかしながら骨粗鬆症の領域における基礎・臨床研究の進歩はとどまることなく、骨脆弱性における「骨質」の関与にはじまり、「FRAXのわが国での活用」の問題、「骨折リスク評価と薬物治療開始基準」の見直し、「生活習慣病関連骨粗鬆症」への対応など、本症の診断と治療戦略に与える大変化が起きた。また、薬物では、ミノドロン酸、バゼドキシフェン、テリパラチド、エルデカルシトールが、また、骨代謝マーカーでは ucOC、TRACP-5b が新たに保険適用となつた。これらの新たなエビデンスを取り入れ、内容を見直し、改訂を行っていくことはガイドラインとしての当然の使命である。

このような現状を踏まえ、骨粗鬆症診療の全般に視野を拡げ、なおかつ本疾患は早期からの予防がきわめて重要であることから、予防・検診の項目をも盛り込んだ新たなガイドライン（2011年版）をまとめることとなつた。

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版」が発表されて以降、「原発性骨粗鬆症の診断基準 2012年度改訂版」、「椎体骨折評価基準 2012年度改訂版」、「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ライン 2012年版」、「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」など、本領域における重要な基準の改訂が相次いだ。また、複数の新規薬剤や既存薬の新たな剤形が登場したことから、2011年版を改訂し 2015年版を刊行することになった。

重要な改訂を行ったのは以下の項目である

i) 新たに改訂された諸基準、関連領域のガイドライン（改訂版）の取り入れ

- ・原発性骨粗鬆症の診断基準 2012年度改訂版
- ・椎体骨折評価基準 2012年度改訂版
- ・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ライン 2012年版
- ・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

ii) 新規薬物・剤形

新しく上市された、テリパラチド酢酸塩、イバンドロネート、デノスマブ、既存薬物において登場した注射剤や点滴製剤などの新しい剤形に関する情報

とエビデンスの追加。また、治療薬の選択や治療効果の評価管理に関する記述を追加。

iii) 薬物の評価と推奨

2011年版ガイドラインでは各薬物についての「評価と推奨」の項目があった。しかしながら、海外のガイドライン（NOF や IOF）、国内の他の疾患のガイドラインでは薬物の「推奨」は記載されていないことから、薬物の効果についてはこれまでの「推奨」に変えて「有効性の評価（A, B, C）」とすることとした。

iv) 新たな項目の追加

- ・骨粗鬆症の成因に「臓器相関からみた骨粗鬆症の病態」の項目を新たに設定。
- ・「ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症」の項目追加。
- ・「骨粗鬆症における骨折」の項目を追加。
- ・骨粗鬆症の多機能連携システムとして新たに設立された骨粗鬆症リエゾンサービスに関する項目の追加。

v) 医療経済に関する情報、新規エビデンスの紹介

2011年版に設けられていた医療経済に関する項目を、従来の治療だけではなく、検診、予防も含め包括的に記述。

vi) 続発性骨粗鬆症

生活習慣病関連骨粗鬆症を中心とする続発性骨粗鬆症に関する知見についての新たなエビデンスの記載。

今回の改訂にあたっては、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、財団法人骨粗鬆症財団のメンバーに参画いただいたて作成委員会を組織した。本ガイドライン作成の目的は、これまでに蓄積されたエビデンスを客観的な立場で体系的に整理し、骨粗鬆症診療の一助とするにあり、一定の基準を作り、医師の診療を拘束することではない。重要なことは、医師がこれらの情報に基づいて、一人ひとりの患者に最適の治療を行うことである。本ガイドラインをインフォームドコンセントに基づいた最適の治療法を選択する際の参考にしていただければ幸いである。

2015年6月

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会委員長 折茂 肇

ガイドライン作成手順

本ガイドラインは、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」の作成方針に加え、「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に則り作成することを基本方針とした。

作成にあたっては、2011 年版に加えて、これまでに発行された骨粗鬆症診療に関するガイドライン（1998 年度版、2002 年度改訂版、2006 年版）および海外の主な骨粗鬆症診療ガイドラインを参考にしつつ、2014 年の第 16 回日本骨粗鬆症学会でのシンポジウムにおける公開討論、ならびにガイドライン作成委員会での討議を経て公表に至った。本項で「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版」の作成手順について述べる。

1. 作成の目的

2011 年版ガイドラインが発表されて以降に改訂された「原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版」、「椎体骨折評価基準 2012 年度改訂版」など、本領域における重要な基準をガイドラインに反映し、新規薬物や既存薬の新たな剤形に関する情報を掲載する。

また、本領域において新たに得られた基礎および臨床的知見や骨粗鬆症リエゾンサービスなどの取り組みに関する情報をまとめ、医師と医療従事者のために骨粗鬆症予防に関する啓発と最新治療法の普及を目的とし、さらに改善された使いやすいガイドラインを作ることを目指した。

2. 作成委員会の設置

本ガイドラインの作成にあたっては、2011 年版と同様に日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、財団法人骨粗鬆症財団の三団体を代表するメンバーで構成されるアドホックの組織を「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会」として設置した。作成委員会は本領域に関わるさまざまな臨床分野、すなわち整形外科、内科、老人科、産婦人科、放射線科、公衆衛生、栄養ならびに臨床疫学に携わる専門家 15 名による学際的な編成とした。

作成委員会は 2011 年版ガイドラインの構成を見直し、新たに追加すべき項目、統合・修正すべき項目を検討した上でガイドライン全体の目次を作成した。

3. クリニカル・クエスチョン (CQ) の作成

全体構成に基づき、診療の現状を評価し、問題点、疑問点を洗い出した上で分担執筆者を定め、作成委員会と分担執筆者の討議によりクリニカル・クエスチョンを設定した。

4. 文献検索と選択、評価

2011 年までの文献は「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」において採用された文献を参考とし、それ以降の文献は表 I 「エビデンスの基準」の II (1 つ以上のランダム化比較試験による) の範疇として、MEDLINE、EMBASE、医学中央雑誌データベース、さらに必要に応じて Cochrane Library、PubMed より検索し、クリニカル・クエスチョンとの関連性において選択した。上記以外の文献、学会発表については、作成委員会において採否を決定した。

5. 薬物の記載と評価

2014 年 10 月 23 日までに薬価収載された薬物を記載した。またそれらの薬物について査読された論文もしくは厚生労働省審議結果報告書に記載されている内容について評価した。

6. 推奨の作成、治療薬の有効性の評価

エビデンスレベル、臨床上の適用性ならびに有効性に関する作成委員会のコンセンサスに基づいて、表 II 「推奨の強さの分類」にしたがって推奨グレードを決定した。推奨を行わない項目については「まとめ」または「まとめと評価」として見解を示した。

なお、本ガイドラインでは治療薬の推奨は行わない。治療薬については、「骨密度上昇効果」、「椎体骨折抑制効果」、「非椎体骨折抑制効果」、「大腿骨近位部骨折抑制効果」の 4 点に関し、表 III の基準に基づいて有効性を評価した。

7. 各論の構成と執筆

理解のしやすさと臨床医にとっての使いやすさを勘案して、まず CQ に沿った「解説」、ならびに「評価と推奨」（または「まとめ」「まとめと評価」と、「エビデンステーブル」、図表によって構成した）。

執筆にあたって本ガイドライン内で使用する用語

表Ⅰ エビデンスの基準（レベル）

I	システムティックレビュー / メタアナリシス
II	ランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV a	分析疫学的研究（コホート研究）
IV b	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007)

表Ⅱ 推奨の強さの分類（グレード）

A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧めるだけの根拠が明確でない
D	行わないよう勧められる

(福井・丹後による「診療ガイドラインの作成手順 ver.4.3」2001年)

表Ⅲ 薬物に関する「有効性の評価（A, B, C）」と基準

骨密度上昇効果

A. 上昇効果がある：

以下のいずれかの条件をみたす場合

- ① プラセボを対照にした RCT で有意な上昇効果を示す論文がある。
- ② プラセボを対照として有意な上昇効果がすでに示されている薬剤を対照とした RCT で非劣性または優越性を示す論文がある。

B. 上昇するとの報告がある：

以下のいずれかの条件をみたす場合

- ① プラセボを対照にした RCT で上昇効果を示す論文があるが、結果の普遍性が確立されていない*。
- ② 有意な上昇効果がすでに示されている薬剤を対照とした RCT で非劣性または優越性を示す論文があるが、結果の普遍性が確立されていない*。

C. 上昇するとの報告はない

骨折発生抑制効果（椎体、非椎体、大腿骨近位部骨折のそれぞれについて）

A. 抑制する：

以下のいずれかの条件をみたす場合（post-hoc subgroup analysis は除く）

- ① プラセボを対照にした RCT で有意な抑制効果を示す論文がある。
- ② プラセボを対照として有意な抑制効果がすでに示されている薬剤を対照とした RCT で非劣性または優越性を示す論文がある。

B. 抑制するとの報告がある

以下のいずれかの条件をみたす場合（post-hoc subgroup analysis を含む）

- ① プラセボを対照にした RCT で抑制効果を示す論文があるが、結果の普遍性が確立されていない*。
- ② 有意な抑制効果がすでに示されている薬剤を対照とした RCT で非劣性または優越性を示す論文があるが、結果の普遍性が確立されていない*。

C. 抑制するとの報告はない

*「結果の普遍性が確立されていない」とは、RCT の症例数が少ない場合や有効性が示されない報告もある場合などを指す。

は原則として日本骨粗鬆症学会による「骨粗鬆症標準用語集」に収録されたものを用いた。

8. 査読とまとめ

項目ごとに専門を異にする複数の作成委員会メンバーならびに委員以外の各領域の専門家からなる 27 名の査読者により、一次査読、二次査読を行い、査読結果に基づいて各項目の修正とまとめを行った。

9. 外部評価

公表後は日本骨粗鬆症学会におけるシンポジウムにおいて、また日本骨粗鬆症学会会員と一般臨床医へのアンケートにより評価を受ける。

10. 改訂

本ガイドラインは新しい知見を取り入れるための改訂を行うものとする。

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 作成委員会

委員長	折茂 肇	(老年病科)
副委員長	中村 利孝	(整形外科)
委 員	伊木 雅之	(公衆衛生学) - 以下五十音順 -
	上西 一弘	(栄養学)
	遠藤 直人	(整形外科)
	太田 博明	(産婦人科)
	小川 純人	(老年病科) 事務局
	白木 正孝	(老年病科)
	杉本 利嗣	(内分泌代謝内科)
	鈴木 隆雄	(疫学)
	宗圓 聰	(整形外科・リウマチ科)
	西澤 良記	(代謝内科)
	萩野 浩	(整形外科・リハビリテーション科)
	福永 仁夫	(放射線科)
	藤原佐枝子	(疫学)
	細井 孝之	(内分泌内科) 事務局長

事務局 一般社団法人日本骨粗鬆症学会事務局

公益財団法人骨粗鬆症財団事務局

ライフサイエンス出版株式会社

執筆者	伊木 雅之	近畿大学医学部 公衆衛生学教室
	石橋 英明	伊奈病院 整形外科
	井樋 栄二	東北大学大学院 医学系研究科 医科学専攻 外科病態学講座 整形外科学分野
	伊東 昌子	長崎大学病院メディカル・ワークライフバランスセンター
	稲葉 雅章	大阪市立大学大学院医学研究科 代謝内分泌病態内科学
	岩本 潤	慶應義塾大学 スポーツ医学総合センター
	上西 一弘	女子栄養大学 栄養生理学研究室
	上村 夕香理	東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野
	遠藤 直人	新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能再建医学講座 整形外科学分野
	太田 博明	国際医療福祉大学 臨床医学研究センター
	岡崎 亮	帝京大学ちば総合医療センター 第三内科
	小川 純人	東京大学大学院 医学系研究科 加齢医学講座老年病学
	折茂 肇	公益財団法人骨粗鬆症財団
	岸本 英彰	山陰労災病院 整形外科
	斎藤 充	東京慈恵会医科大学 整形外科
	酒井 昭典	産業医科大学 整形外科学教室
	白木 正孝	成人病診療研究所
	杉本 利嗣	島根大学医学部 内科学講座 内科学第一
	鈴木 敦詞	藤田保健衛生大学 医学部 内分泌・代謝内科学
	鈴木 隆雄	桜美林大学 加齢・発達研究所

鈴木 康夫	東海大学医学部 内科学系リウマチ内科
宗圓 聰	近畿大学医学部奈良病院 整形外科・リウマチ科
曾根 照喜	川崎医科大学 放射線医学教室（核医学）
高橋 俊二	公益財団法人がん研究会 有明病院 総合腫瘍科
高柳 広	東京大学大学院医学系研究科 免疫学講座 免疫学
竹田 秀	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 細胞生理学分野
竹内 靖博	虎の門病院 内分泌センター
田中 栄	東京大学大学院 医学系研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科学
田中 司郎	京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻健康解析学講座薬剤疫学
中野 哲雄	公立玉名中央病院
中村 伸哉	東京大学大学院 医学系研究科 感覚・運動機能医学講座 整形外科学
中村 利孝	国立国際医療研究センター病院
西澤 良記	公立大学法人 大阪市立大学
萩野 浩	鳥取大学医学部 保健学科
福永 仁夫	川崎医科大学
藤原 佐枝子	公益財団法人 広島原爆障害対策協議会 健康管理・増進センター
古谷 武文	東京女子医科大学 膜原病リウマチ痛風センター
細井 孝之	医療法人財団健康院 健康院クリニック
松本 俊夫	徳島大学 藤井節郎記念医科学センター
三木 隆巳	泉大津市立病院
水沼 英樹	弘前大学医学部 産科婦人科学教室
森 諭史	聖隸浜松病院 骨・関節外科
森 優	東北大学大学院 医学系研究科 医科学専攻 外科病態学講座 整形外科学分野
森脇 健介	神戸薬科大学 医療統計学研究室
山内 美香	島根大学医学部 内科学講座 内科学第一
山口 徹	一般財団法人 サニーピア医療保健協会内科
山崎 薫	磐田市立総合病院 整形外科
吉村 典子	東京大学医学部附属病院 22世紀医療センター 関節疾患総合研究講座

査読協力

田中 良哉	産業医科大学医学部 第一内科学講座
三浦 雅一	北陸大学薬学部 生命薬学講座臨床解析学分野

COI（利益相反）の確認について

本ガイドラインの作成委員および執筆者は日本骨粗鬆症学会のCOI申請規約に沿って、利益相反状況を日本骨粗鬆症学会に申告している。

目次

序文	ii
ガイドライン作成手順	iv
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 作成委員会	vi

第Ⅰ章 骨粗鬆症の定義・疫学および成因 1

A. 骨粗鬆症の概念および定義	2
B. 骨粗鬆症の疫学	4
C. 骨粗鬆症の成因	6
D. 骨強度低下のメカニズム	8
E. 臓器相関からみた骨粗鬆症の病態	10
F. ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症	12
G. 骨粗鬆症の予後	14

第Ⅱ章 骨粗鬆症の診断 17

A. 総論	18
a. 診断手順	18
b. 臨床像	20
c. 医療面接	22
d. 身体所見	24
B. 骨評価	26
a. dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)	26
b. その他の骨評価法 (MD および QUS 法)	28
C. 骨粗鬆症性骨折の診断	30
a. エックス線写真による椎体骨折の評価	30
b. MRI の活用法	32
D. 鑑別診断	34
E. 診断基準	36

第Ⅲ章 骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価 39

第Ⅳ章 骨粗鬆症の予防 43

A. 若年者における予防	44
B. 中高年者における予防	46
C. 転倒リスク評価と転倒予防	48
D. 骨粗鬆症検診	50

第Ⅴ章 骨粗鬆症の治療 53

A. 治療の目的と薬物治療開始基準	54
a. 骨粗鬆症治療の全体像と治療の目的	54
b. 骨粗鬆症における骨折	56
(1) 大腿骨近部位骨折	56
(2) 椎体骨折	58
(3) その他の骨折	60
c. 薬物治療開始基準	62
B. 治療薬選択の考え方	64
C. 治療効果の評価と管理	66
a. 骨量	66
b. 骨代謝マーカー	68
(1) 骨代謝マーカーの測定	68
(2) 骨代謝マーカーによる治療効果の判定	70
c. 椎体の変形と骨折	72
d. QOL	74

e. 実地診療における治療効果の評価と管理	76
D. 骨粗鬆症の一般的な治療（薬物以外）	78
a. 食事指導	78
b. 運動指導	80
c. 理学療法、疼痛対策および手術	82
E. 骨粗鬆症の薬物治療	84
a. 骨粗鬆症薬物治療における一般的な注意点	84
b. 各薬物の特徴とエビデンス	86
(1) カルシウム薬	86
(2) 女性ホルモン薬	88
(3) アルファカルシドール、カルシトリオール	90
(4) エルデカルシトール	92
(5) メナテトレノン（ビタミン K ₂ ）	94
(6) ビスホスホネート薬	96
① エチドロネート	98
② アレンドロネート	100
③ リセドロネート	102
④ ミノドロン酸	104
⑤ イバンドロネート	106
(7) SERM	108
① ラロキシフェン	108
② バゼドキシフェン	110
(8) カルシトニン薬	112
(9) 副甲状腺ホルモン薬	114
① テリパラチド（遺伝子組換え）	114
② テリパラチド酢酸塩	116
(10) デノスマブ	118
(11) その他の薬物	120
(12) 併用療法	122
第VI章 続発性骨粗鬆症	125
A. 総論	126
B. 疾患関連骨粗鬆症	128
a. 内分泌疾患に伴う骨粗鬆症	128
b. 生活習慣病関連骨粗鬆症	130
(1) 糖尿病	130
(2) CKD	132
(3) その他の生活習慣病	134
c. 関節リウマチ	136
C. 治療関連骨粗鬆症	138
a. ステロイド性骨粗鬆症	138
b. 性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症	140
c. その他の治療薬による骨粗鬆症	142
資料	145
骨粗鬆症リエゾンサービス	146
骨粗鬆症における医師主導型臨床研究：A-TOP 研究会	148
骨粗鬆症の検診・予防・治療におけるコストと医療経済	150
FRAX [®] を利用する上での留意点	152
付 表	154
骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表（2000 年度版）	159
文 献	167

第Ⅰ章 骨粗鬆症の定義・疫学および成因

A. 骨粗鬆症の概念および定義

CQ 概念とWHOの定義はどのようなものか

骨粗鬆症は骨折リスクが増大した状態である。WHO(世界保健機関)では、「骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨の脆弱性が増大し、骨折の危険性が増大する疾患である」: *A disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk* と定義している¹⁾。このようにWHOは、骨粗鬆症は疾患であり、骨折を生じるにいたる病的過程であり、骨折は結果として生じる合併症の一つであるとした。

CQ 概念と定義および診断基準はどのように変化してきたか

1980年代には、「骨粗鬆症」という用語の概念は必ずしも明確でなく、一般的には軽微な外力によって脆弱性骨折が生じた場合やエックス線写真を見て定性的に骨減少所見がみられる場合に「骨粗鬆症である」と診断していた²⁾。

海外では1991年にコペンハーゲンで行われた「コンセンサス会議」で骨粗鬆症の定義が提案され、1994年以後は前述のWHOの定義が紹介されるようになった¹⁾。さらにWHOは一般人口における骨密度値と骨折発生率との関連性に基づいた骨粗鬆症の診断カテゴリー(基準)として「正常、低骨量状態(骨減少)、骨粗鬆症、重症骨粗鬆症」を示した(表1)¹⁾。

わが国では1996年に骨密度測定値を取り入れた

表1 WHOの骨密度による診断カテゴリー

正常	骨密度値が若年成人の平均値の-1SD(標準偏差)以上。(Tスコア≥-1)
低骨量状態(骨減少)	骨密度値がTスコアで-1より小さく-2.5より大きい。(-1 > Tスコア > -2.5)
骨粗鬆症	骨密度値がTスコアで-2.5以下。(Tスコア≤-2.5)
重症骨粗鬆症	骨密度値が骨粗鬆症レベルで、1個以上の脆弱性骨折を有する。

骨粗鬆症の診断基準が作成された。わが国では、骨粗鬆症が骨折リスクを増大させ、脆弱性骨折のある例では骨折リスクが高いという事実を重視し、脆弱性骨折のある場合とない場合の2つのカテゴリーにわけて基準を設けた(2000年度改訂版)。具体的には脆弱性骨折のある例では骨密度が若年成人平均値(young adult mean: YAM)の80%未満、脆弱性骨折のない例ではYAMの70%未満を骨粗鬆症とする診断基準を設定した。

骨強度に影響する因子として骨密度以外にも多様な因子(いわゆる骨折危険因子)が明らかになってきた。それを踏まえ、2000年の米国立衛生研究所(NIH)におけるコンセンサス会議では、骨粗鬆症の定義を「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患: A skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture」とした³⁾。ここでの「骨強度」は骨密度と骨質の2つの要因からなり、骨密度は骨強度のほぼ70%を説明し、残りの30%程度は「骨質」により説明できるとした。骨質を規定するものは、微細構造、骨代謝回転、微小骨折(マイクロクラック)、骨組織の石灰化度などである(図1)。

そこでわが国では2000年の診断基準を見直し、2012年度改訂版を作成した。そこでは脆弱性骨折の

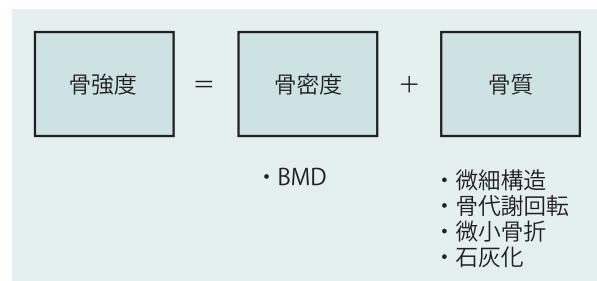


図1 骨強度における骨密度と骨質の関係(NIHコンセンサス会議のステートメントより)

この模式図は、骨質に関連するすべての要因は、骨密度とともに骨強度に影響を及ぼし、骨折危険因子となりうることを示している。

有無による2つのカテゴリーをもとに、既存骨折種による分類を追加し、骨密度測定部位を原則として腰椎または大腿骨近位部とした。骨折リスクを念頭においた基準となっている。

CQ 個々の患者の骨折リスクをどのように評価するか

骨折危険因子には低骨密度、骨密度と独立した因子である既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド薬使用、骨折家族歴、運動不足があげられている。さらに生活習慣、種々の生活習慣病などが骨折リスクを高めることが示された。

このように骨を脆弱化させる要因は多様であることから、個別に患者の骨折リスクを評価する必要がある。個人レベルでの骨折危険性は個人として有する臨床的骨折危険因子のリスクを合わせたもの（総和または相乗効果）である。

骨折危険性についての定量的な検討が進み、一定数の骨折危険因子を総合して絶対骨折危険率の評価が試みられてきた。もちろん複数の危険因子を包括している評価であるが、個人が持つ骨折危険因子すべてを含めているのではなく、限定された危険因子を評価の対象としているものである。このように現在の原発性骨粗鬆症の診断基準と骨折危険性の評価とは、取り扱う骨折危険因子の内容、数が異なる。したがって実際の個別の診療に際しては骨折危険性を総合的に評価することが必要で、その意味で両者を総合して評価することが望まれる。

骨折危険因子による骨折危険性の定量的評価法の開発は、1990年代から行われた。2004年にはWHOが世界の10コホートから検討された11個の骨折危険因子（年齢、性、体重、身長、両親の大腿骨近位部骨折歴、現在の喫煙、ステロイド薬の使用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症（の原因疾患）の有無、アルコール1日3単位以上摂取、大腿骨近位部骨密度）よりなる骨折確率算定モデルを提唱した⁴⁾。これが骨折リスク評価ツール（fracture risk assessment tool）：FRAX[®]である。FRAX[®]は骨折リスクを評価するツールとして用いられており、「原発性骨粗鬆症

の予防と治療ガイドライン2011年版」における治療開始基準に取り入れられている（骨量減少においてFRAXの10年間の骨折確率が主要骨折15%以上）。なお薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであり、FRAXでステロイド薬使用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症に当てはまる例では適用されない。

骨折危険率からみた重症度分類は単純ではなく、骨折危険因子の内容や数が直接に重症度を規定しているとはいえない。また骨折危険率の変化は骨強度に反映するものであるが、骨強度そのものが骨密度の要素と骨質の要素を含んでいることから、骨折危険因子の内容や数の変化が単純に骨強度の変化と平行するものではない。したがって患者個別に保有する骨折危険因子と骨粗鬆症の病態を評価し、それに基づいた予防と治療をおこなうことが、日常の診療において重要である。

CQ 原発性骨粗鬆症の診断基準と薬物治療開始基準は整合しているか

骨粗鬆症では骨折をきたし、その結果身体機能の低下、運動機能障害と内臓器障害をきたし、ADLとQOLを低下させ、重症では寝たきりにいたる。したがって骨粗鬆症の治療と予防の目的は、骨折を予防し、骨格の健康とQOLの維持改善をはかることである。

わが国の原発性骨粗鬆症の診断基準2012年度改訂版は脆弱性骨折のあり、なしの2つのカテゴリーにわけ、骨密度と既存骨折に着目した基準となっている。この点、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」における薬物治療開始基準と整合している。

まとめ

骨粗鬆症は骨折危険性が増大した状態である。実際の診療では個人の骨折危険因子と病態を個別に評価し、それに基づいた総合的評価をおこなうことが重要である。薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症の診断基準と整合している。

B. 骨粗鬆症の疫学

CQ 骨粗鬆症の有病率と発生率はどのくらいか

● 有病率

骨粗鬆症の有病率については、近年、大規模住民コホート参加者において、日本骨代謝学会の基準を用いて推定した腰椎および大腿骨頸部の骨粗鬆症の有病率（40歳以上）が報告された^{7,8)}。これによると一般住民での40歳以上の骨粗鬆症の有病率は、腰椎L2～L4で男性3.4%，女性19.2%，大腿骨頸部の場合男性12.4%，女性26.5%であった。骨粗鬆症の年代別有病率（図2）を2005年の年齢別人口構成に当てはめてわが国の骨粗鬆症患者数（40歳以上）を推定すると、腰椎で診断した骨粗鬆症の患者数は約640万人（男性80万人、女性560万人）、大腿骨頸部の骨粗鬆症の患者数は約1,070万人（男性260万人、女性810万人）と推計された。これらの診断箇所をまとめて、腰椎か大腿骨頸部のいずれかで骨粗鬆症と判断されたものを骨粗鬆症ありとすると、その患者数は1,280万人（男性300万人、女性980万人）となった。

● 発生率

骨粗鬆症の発生率についての報告は少ないが、最近前述の大規模住民コホート参加者の3年間の追跡調査による発生率が報告された⁹⁾。和歌山県山村・漁村地域の住民1,683人について、腰椎、大腿骨近位部の骨密度測定から、ベースライン調査時には骨粗鬆症ではなく、3年後の追跡調査時にWHO基準に

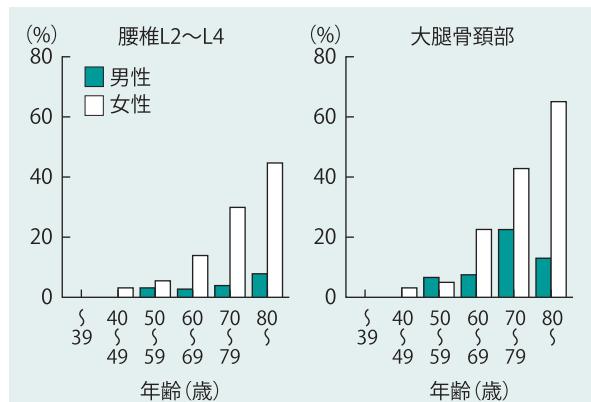


図2 骨粗鬆症の年代別有病率（文献8より作図）

基づいて^{10,11)}判定し、骨粗鬆症の範疇に入った者を発生者と定義した。3年間でのWHO基準による発生率は、腰椎では0.76%/年、大腿骨近位部では1.8%/年であった。これを男女別にみると、男性ではほとんど発生がみられなかつたので、女性の発生率を年代別に図3に示す。2010年の年齢別人口構成に当てはめてわが国における女性の骨粗鬆症発生者数を求めたところ、腰椎で診断した骨粗鬆症の発生者数は年間50万人、大腿骨近位部では年間105万人となつた。しかし骨粗鬆症発生については、これ以外の報告が少なく、わが国における地域差や経年トレンドについては現在のところ言及は困難である。

CQ 骨粗鬆症による骨折の発生率はどのくらいか。発生率は上昇しているのか

● 大腿骨近位部骨折

大腿骨近位部骨折の発生率について、わが国においては過去20年にわたり、5年ごとに計5回の全国規模の調査が行われてきた¹³⁻²⁰⁾。最近2012年にも調査が行われたが、現状で論文公表された最新の調査結果である2007年の大腿骨近位部骨折発生率の性・年代別分布を図4に示す。これからみると、大腿骨近位部骨折発生数は148,100人（男31,300人、女116,800人）となり、過去5回の調査において、調査のたびに患者数が増えていることがわかった。性・年齢別にみても、男女とも80歳以上の高齢群では、

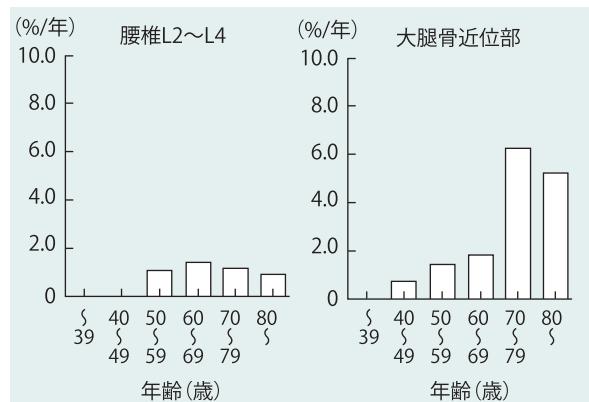


図3 骨粗鬆症の発生率（女性）

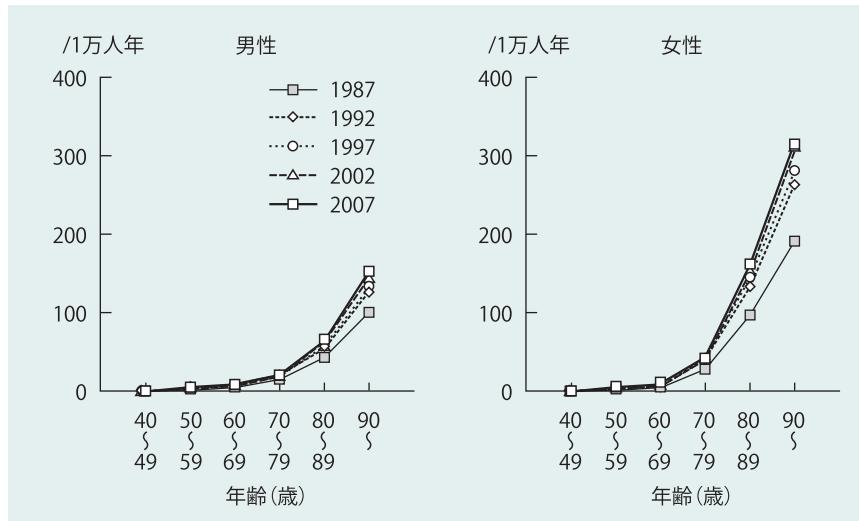


図4 大腿骨近位部骨折の性・年代別発生率とその推移

発生率は近年の調査結果の方が依然として高いことがわかった。

次に大腿骨近位部骨折発生率の変化を国際的な視点からみる²¹⁾と、2000年以降の調査ではヨーロッパ、米国、カナダなどで発生率が減少に転じる国が増えている。オーストラリア、ニュージーランド、シンガポールも減少に転じ、香港はまだ増加しているが、その増加率は著しく低下したと報告されている。しかしわが国ではまだ増加傾向を維持している。

● 椎体骨折

近年の報告をみると、10年間の椎体骨折の累積発生率は60歳代男性で5.1%、女性で14%、70歳代男性で10.8%、女性で22.2%である²²⁾。広島でのコホート研究の参加者2,356人を4年間追跡し、椎体骨折の発生率を推計した報告²³⁾では、発生率は女性で高く、加齢とともに著明な上昇を示すことが明らかになっている。

椎体骨折発生率の長期変化については、広島、長崎での出生年別コホート研究²⁴⁾がその手がかりになる。これは一般住民を対象として、1958年から1986年まで2年ごとに一回撮影された胸部エックス線写真を用いて、胸椎変形の有無を診断した。これを出生コホート別にみると、椎体骨折の発生率は近年に生まれた人ほど低くなり、10年出生が遅いと発生率は約1/2に低下していたと報告された。

● その他の骨折

わが国における大腿骨近位部、椎体以外の部位の骨粗鬆症性骨折の頻度についての報告としては、鳥取県の悉皆調査の結果があげられる。Haginoらは、1986～1988年、1992年、1995年に鳥取県の橈骨遠位端骨折の発生数を調査し発生率を推計した²⁵⁾。1986年と1995年の性・年齢別橈骨遠位端骨折の発生率をみると、橈骨遠位端骨折は女性において50歳代以降に多く発症し年齢とともに上昇傾向にあり、女性に多かった。1986年と1995年を比較して長期変化をみると、女性において上昇傾向にあることがわかった。

上腕骨近位部骨折の発生率についてもHaginoらは橈骨遠位端骨折と同様、1986～1988年、1992年、1995年に鳥取県での発生数を調査し発生率を推計した²⁵⁾。これにより、上腕骨近位部骨折は男女とも60歳代以降に多く発症し、女性において年齢とともに上昇傾向であること、男女別には女性に多いことがわかった。また、長期変化をみると経年的に女性の65歳以上において上昇傾向にあることが明らかになった

まとめ

一般住民における骨粗鬆症の有病率、発生率を明らかにした。部位により男女差の程度は異なるが、いずれも女性が多かった。大腿骨近位部骨折はまだ増え続けている。椎体骨折はコホート効果により減少している可能性がある。

C. 骨粗鬆症の成因

CQ 骨リモデリングとは

古い骨は破骨細胞に吸収され、骨芽細胞が作る新しい骨で補充される。この骨の新陳代謝機構を骨リモデリングと呼ぶ²⁶⁾。主に、破骨細胞、骨芽細胞、骨表面を覆うライニング細胞、骨基質内に存在する骨細胞といった細胞群の連携した活動によるプロセスである²⁷⁻²⁹⁾。骨リモデリングは、破骨細胞が骨吸収を始めることで開始される。成熟した破骨細胞は骨基質との吸着面に酸を分泌して無機質を溶解し、また破骨細胞が特異的に産生するタンパク質分解酵素カテプシンKを分泌して骨基質タンパク質を消化し、吸収窩を形成する（吸収相）。骨吸収が完了すると、骨芽細胞が骨表面に付着して逆転相を迎える、形成相が始まる。形成相では骨芽細胞によりI型コラーゲンやオステオカルシンなどの骨基質タンパク質が産生されて類骨が形成され、数日遅れてカルシウムやリンなどのミネラル成分の沈着により石灰化が生じ、吸収窩は新生骨で埋められる²⁷⁻²⁹⁾。この際、骨芽細胞の一部は骨基質中に埋め込まれて骨細胞になり、残りは骨表面上でライニング細胞となる。この一連の過程は約3ヶ月を要する一つのリモデリング周期を構成し、全骨格の3～6%が常にリモデリングされる。また、成長期から成長完了後も生涯にわたって繰り返される。これにより、骨組織は劣化を修復して強度を保ち力学的刺激下で生体を維持し、また生体のカルシウム恒常性を維持するための供給源としての機能を果たす。

CQ 骨粗鬆症発症のメカニズムは

骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる疾患と定義される³⁰⁾。骨強度は骨密度と骨質の2つの要因によって規定されるが、それぞれの特性は、さまざまな内的・外的要因に左右される³¹⁾。骨密度を維持するためには、各骨リモデリング部位における骨吸収と骨形成の量は等しくなければならない^{27,32-36)}。骨基質タンパク質を合成する骨芽細胞の活性化や、石灰化に必要なカルシウム・ビタミンDの欠乏は骨密度低下につながる。また、骨吸収が異常に活性化し、吸収された骨量を

骨形成によって十分に補充できないと、骨密度は低下する。石灰化が不十分な吸収窩が増加すると、微小骨折や断続、連結性の低下といった骨質の劣化を引き起こす。また、骨リモデリング部位における骨吸収が数週間で終了するのに対し、骨形成期は数ヶ月にわたるため、骨リモデリングの頻度の亢進によっても、石灰化が不十分になり骨強度を低下させる。若年期における不十分な最大骨量、閉経によるエストロゲン欠乏、カルシウムやビタミンD、K欠乏とその結果としての副甲状腺ホルモンによる骨吸収作用の亢進などにより骨量は減少する。加齢による筋力低下や寝たきりの不動により力学的負荷が低下することでも骨量は減少する。

CQ 骨リモデリングを制御する因子は

骨リモデリングの開始には、破骨細胞による骨吸収が重要である。破骨細胞は単球・マクロファージ系の血球系細胞から分化する。破骨細胞の分化には、骨細胞などの骨芽細胞系細胞が産生する破骨細胞分化因子（NF- κ B活性化受容体リガンド：RANKL）が必要である（図5）。RANKLは腫瘍壞死因子（TNF）ファミリーに属するサイトカインである^{38,39)}。副甲状腺ホルモン、活性型ビタミンD、インターロイキン（IL）-1, 6, 11などの炎症性サイトカインはRANKLの発現を亢進させる。血中カルシウム濃度が上昇するとカルシトニンが分泌されて、破骨細胞に作用して骨吸収を低下させる。エストロゲンは直接破骨細胞による骨吸収を抑制するが、RANKLの発現を抑制することによっても破骨細胞分化を抑制する⁴⁰⁾。骨吸収が終了し骨形成へ移行する逆転期には、骨量を一定に保つために骨吸収と骨形成を共役（カップリング）させる重要な機構が働くと考えられている³²⁾。骨吸収によって骨基質に大量に蓄積されていたTGF- β （形質転換成長因子- β ）やIGF（インスリン様増殖因子）などが放出され、これらが骨形成を促進する。この意味で、TGF- β やIGFは共役因子と呼ばれる⁴¹⁻⁴³⁾。破骨細胞自体が発現する膜タンパク質や分泌タンパク質も骨形成を促進する共役因子として機能することがわかってきてている。一方、骨芽細胞

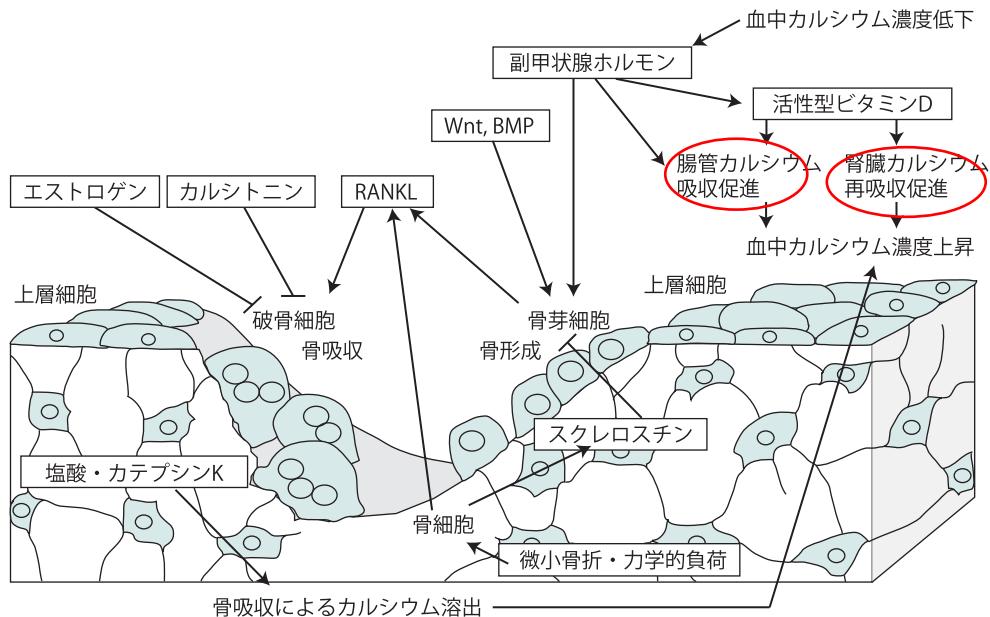


図5 骨リモデリングの制御メカニズムと治療標的（文献31より引用改変）
骨リモデリングを担う破骨細胞・骨芽細胞・骨細胞とそれらの分化や機能を制御する分子は、骨粗鬆症薬開発の標的因子となる。

は間葉系幹細胞から分化する。骨芽細胞の分化には、骨基質タンパク質、Wntといった全身性または局所性のホルモン・成長因子が必須の役割を果たす^{44,45)}。骨芽細胞から分化した骨細胞は、スクレロスチンを産生し、Wntシグナルのアンタゴニストとして働いて骨形成を抑制する⁴⁶⁾。また、骨細胞は骨基質中で多数の細胞突起を伸ばして互いに連結し、力学的負荷の変化や微小骨折などの骨質の劣化を感受して骨リモデリングを制御するといわれている⁴⁷⁻⁴⁹⁾（図5）。

CQ 治療標的となる細胞や因子は何か

カルシウム薬や腸管からのカルシウム吸収を促進する活性型ビタミンD₃薬は、おもにカルシウム代謝調節を介して効果を発揮する骨粗鬆症治療薬である。ビスホスホネート薬や選択的エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン薬、および2013年に認可されたRANKLの中和抗体デノスマブは破骨細胞による骨吸収を抑制することを目的としている。2014年現在臨床試験中であるオダナカチブは、破骨細胞が特異的に産生するタンパク質分解酵素カテプシンKの阻害薬であり、骨粗鬆症において骨量減少を軽減するために破骨細胞の分化・活性を抑制する

ことが治療標的となる。一方、骨芽細胞による骨形成を促進させることも重要であり、副甲状腺ホルモン薬は骨形成促進薬に位置づけられる。また、ロモソズマブやプロソズマブなど、骨細胞が産生するスクレロスチンに対する中和抗体も骨形成促進薬として臨床試験中である。このように骨リモデリングに関わる骨の構成細胞やそれを制御する因子が骨粗鬆症の治療標的とされる。近年では、共役に関与する因子や破骨細胞と骨芽細胞の細胞間相互作用に働くEphrinB2⁵⁰⁾、Sema3A⁵¹⁾、Sema4D⁵²⁾といった分子も同定され始め、新たな治療標的として有望だと考えられる。

まとめ

原発性骨粗鬆症の成因は、骨のサイズや形状を決定する先天性素因、閉経に伴う性ホルモンなどの内分泌代謝の異常、栄養や生活様式などの環境要因が関与する。また、特定の疾患や薬物治療などに伴い、二次性骨粗鬆症が発症する。これらがどのように骨リモデリングの制御に影響を与えるか、生物学的視点からの理解が、個々の患者に合わせた診断・予防・治療に必要であると考えられる。

D. 骨強度低下のメカニズム

CQ 骨強度の規定因子とは

骨粗鬆症は骨密度の低下と骨質の劣化により骨強度が低下する疾患である³⁰⁾。しかし、骨粗鬆症の患者集団は多様であり、骨密度の低下や骨質の劣化は一様ではない。骨密度は、少年期から思春期にかけて高まり、いわゆる最大骨量を迎えるが、成人期以降、加齢や閉経に伴い、破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回り骨密度は低下する³⁶⁾。骨質は、骨の素材としての質である材質特性と、その素材を元に作り上げられた構造特性（微細構造）により規定される³⁰⁾。これらの骨質は骨の新陳代謝機構である骨リモデリングによって規定されるが、それ以外にも、骨基質を合成する細胞機能や骨基質の周囲の環境（酸化や糖化のレベル）、また、ビタミンDやビタミンKの充足状態により変化する。骨強度は、骨密度と骨質により規定されるため、そのどちらかが低下しても骨強度は低下し、骨折リスクは高まる³⁰⁾（図6）。

CQ 骨リモデリング亢進に伴う骨強度規定因子の変化とは

骨密度の低下は骨吸収の亢進が骨形成を上回るために起こるが、同時に加齢に伴う骨芽細胞機能の低下も関与している⁵³⁻⁵⁵⁾。エストロゲンは、直接、破骨細胞の分化・成熟を抑制するが、間葉系細胞・骨芽細胞由来のRANKL（NF- κ B活性化受容体リガンド）の発現を抑制することによっても破骨細胞活性を抑制している。骨吸収の亢進は破骨細胞の活性化に依存しているが、閉経に伴うエストロゲンの欠乏は破骨細胞の活性化を誘導する⁵⁶⁾。さらに、加齢に伴うカルシウム吸収能の低下も加齢に伴う骨密度の低下の要因となる^{57,58)}。さらに加齢や閉経、生活習慣病の罹患に伴い増大する酸化ストレスは、骨吸収優位の骨リモデリングの亢進を助長する^{59,60)}。その結果として、皮質骨では骨の菲薄化や骨髄側の海綿骨化が生じ、海綿骨では骨梁幅や骨梁数が減少する^{31,56)}。さらに、骨リモデリングの亢進によって骨基質のライフスパンが短縮し、二次石灰化を十分に進行させることができないため、単位体積あたりの石灰化度が低下する^{31,61)}。このように骨リモデリングの亢進による構

造劣化や石灰化度の低下は骨密度を低下させる因子となる。骨質を規定する因子の中で、骨微細構造と骨石灰化度は骨リモデリングにより制御されている。近年、高い精度で骨折リスクを評価しようと、さまざまな画像解析法が考案され、微細構造や石灰化度の異常を非侵襲的に捉えることができるようになってきた。CTによる脊椎骨や大腿骨近位部の微細構造解析や⁶²⁾、CT測定データをもとに有限要素解析により骨強度を評価する手法⁶³⁾、DXAによる大腿骨近位部骨密度のデータを用いたHip Structure Analysis（HSA）⁶⁴⁾などが、構造指標を用いた骨折強度評価法である。

CQ 酸化ストレス亢進に伴う骨強度規定因子の変化とは

骨粗鬆症における骨質の劣化は、上記した骨リモデリングの亢進によって惹起される構造面での骨質や、材質特性を規定する石灰化度の低下のみならず、骨基質タンパクの性状の劣化も関与している⁶⁵⁾。骨の重量あたり約20%、体積あたりでは50%を占めるコラーゲンの異常は骨リモデリングの亢進とは独立した機序で生じることが明らかにされている⁶⁵⁾。加齢や閉経、生活習慣病の罹患により高まる酸化ストレスは、骨コラーゲンの異常をもたらす主たる要因である^{59,65)}。ヒト骨におけるコラーゲンの加齢変化の検討では、コラーゲン含有量は30～40歳代をピークとして増加するが、その後、壮年期以降、減少していく。またコラーゲン分子間に誘導される架橋は、加齢とともに骨芽細胞が産生する酵素の作用を介して形成される生理的な未熟および成熟架橋が一定量形成される。しかし、壮年期以降は老化型の架橋が増加していくことが示されている⁶⁵⁻⁶⁷⁾。老化架橋の増加は、骨の微小骨折の原因となり骨強度を低下させる⁶⁸⁾。老化架橋の本体は、酸化ストレスや糖化ストレスの増大により誘導される終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）である。大腿骨近位部骨折を伴う原発性骨粗鬆症例の骨分析では、骨コラーゲンに未熟および成熟架橋の低形成と老化架橋の増加が示されている⁶¹⁾。加齢や閉経、生

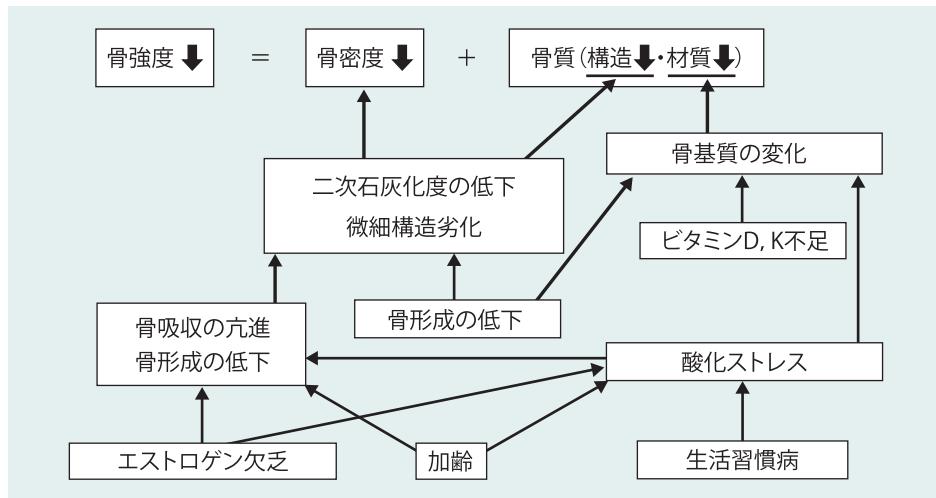


図6 骨強度の低下要因の多様性

骨質は、骨の素材としての質である材質特性と、その素材を元に作り上げられた構造特性（微細構造）により規定される。エストロゲン欠乏や加齢に伴い骨吸収が亢進し骨密度が低下し、骨の微細構造が破綻する。また、エストロゲン欠乏や加齢、さらには生活習慣病の罹患により酸化ストレスが増大し、骨吸収の亢進を助長する。酸化ストレスは、骨密度のみならず骨質に対しても悪影響をもたらす。骨質の良し悪しは、骨の新陳代謝機構である骨リモデリングや、細胞機能の良し悪し、基質周囲の環境（酸化や糖化のレベル）、ビタミンDやビタミンKの充足状態によって制御されている。

生活習慣病以外に酸化ストレスを高め骨コラーゲンの異常を誘導する因子として、動脈硬化の危険因子でもある血中ホモシスティン高値の関与が示されている⁶⁹⁻⁷¹⁾。血中ホモシスティン高値は骨密度とは独立した骨折危険因子であることが我が国における縦断研究⁷²⁾および、システムティックレビューから示されている⁷³⁾。また、コラーゲンのみならず骨基質の主要な非コラーゲンタンパクであるオステオカルシンは、基質の石灰化に関与し、コラーゲンの線維形成や架橋形成にも影響を与えており⁷⁴⁾。ビタミンK不足によるオステオカルシンの減少やグラ化の低下は骨の材質特性を変化させる^{75,76)}。

骨の材質劣化を評価するバイオマーカーに関するエビデンスも集積されている。骨コラーゲンの老化架橋であるペントシジンは尿中および血中のペントシジンと正の相関をする⁷⁷⁾。閉経後女性の観察研究から尿中ペントシジンの高値が独立した骨折危険因子であることが示されている^{78,79)}。また、血中および尿中ペントシジンの高値が2型糖尿病の独立した

骨折危険因子であることが報告されている^{80,81)}。ホモシスティンとペントシジン、および非カルボキシル化オステオカルシンは骨基質タンパクの異常を反映するマーカーの候補として、骨マトリックス関連マーカーという位置づけがなされている⁸²⁾。

まとめ

骨粗鬆症は、骨リモデリングの亢進に起因する骨密度の低下、構造劣化、二次石灰化度の低下と、酸化ストレスや糖化の亢進、そしてビタミンDやビタミンKの不足による骨基質タンパクの変化により骨の脆弱性が高まる。骨リモデリングを評価する骨代謝マーカーや構造学的な骨質を評価する画像解析は、骨リモデリングの亢進に伴う変化を評価するのに対し、骨マトリックス関連マーカーは骨の材質劣化を間接的に評価する指標である。骨強度の低下は多様な要因によってもたらされるため、個々の症例ごとにきめ細やかな骨折リスク評価が必要である。

E. 臓器相関からみた骨粗鬆症の病態

CQ 臓器相関における骨の意義は

近年、体内的それぞれの臓器は独立して代謝を営むのではなく、互いに他の臓器の調節に関わることが明らかとなった（臓器相関 図7）。骨もその例にもれず、ホルモンを分泌して、他の臓器の代謝に影響を与える。例えば、骨細胞は FGF23 を分泌し、腎臓におけるリン排泄を促進し、血清リン濃度の調節において重要な役割を果たす⁸³⁾。骨細胞は、また、スクレロスチンを産生、分泌し、骨芽細胞による骨形成を強力に抑制する⁸⁴⁾。マウスで骨細胞を死滅させると、リンパ球の分化が阻害され、胸腺が萎縮し、同時に脂肪組織の萎縮が認められることから⁸⁵⁾、骨細胞は生体の恒常性の維持に幅広い作用を發揮すると考えられる。

また、骨芽細胞の産生する骨基質タンパクとして知られるオステオカルシンは、ホルモンとして血中に分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を

促進するとともに⁸⁶⁾、精巣のライディッヒ細胞に作用して、テストステロン分泌を増加させる⁸⁷⁾。こうしたオステオカルシンの「ホルモン」としての作用は、マウスだけでなくヒトでも示されており⁸⁸⁾、種を超えて、骨は身体全体の代謝の恒常性維持に重要な役割を果たしているものと考えられている。

CQ 臓器相関による骨代謝調節のメカニズムは

脂肪細胞から分泌されるホルモンであるレプチニンは、中枢神経系に作用し、食欲を抑制すると同時に交感神経系を活性化する^{89,90)}。交感神経系は骨芽細胞に存在する交感神経 β_2 受容体を介して、骨形成を抑制し、骨吸収を促進する。一方、副交感神経系は交感神経系と拮抗し、交感神経系の骨量減少効果に抑制的に働く⁹¹⁾。他方、副腎から生理的に分泌され、血中を循環するカテコラミンは、骨代謝には大きな影響を及ぼさないことが示唆されている。

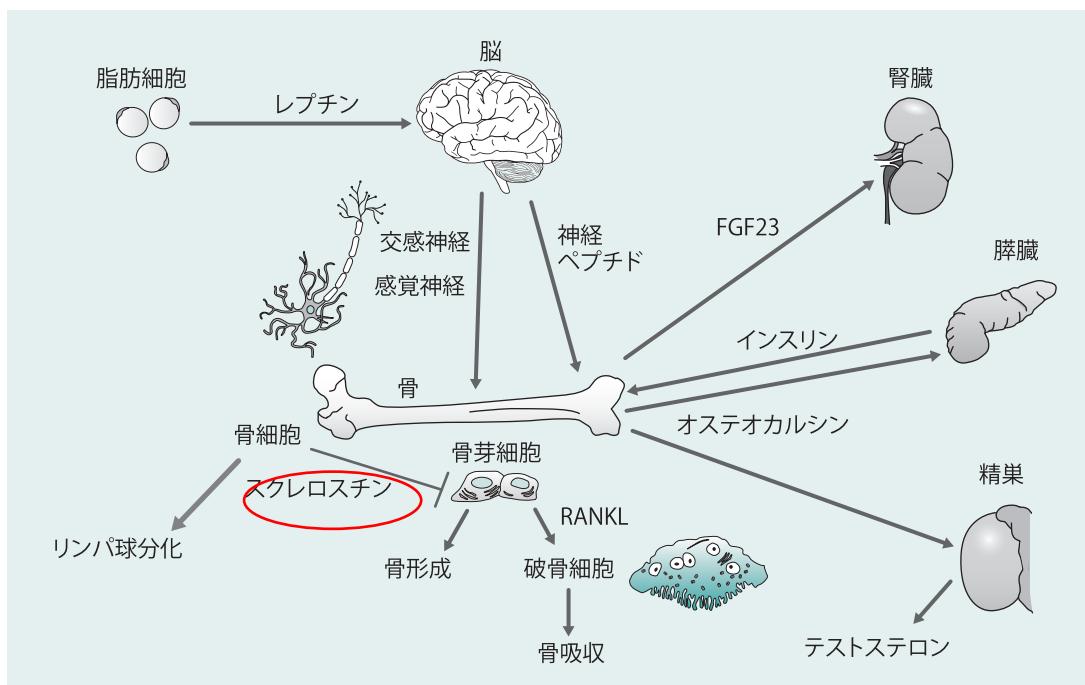


図7 臓器相関による骨代謝調節

レプチンとともに食欲に関わる各種の摂食調節神経ペプチドも、個体レベルで骨代謝の調節に関わる。さらに、近年、**感覚神経系が骨代謝の恒常性維持に重要であることも明らかになった**⁹²⁾。また、マウスにおいて、エストロゲンの骨保護作用の一部が中枢神経系を介して発揮される可能性も示されている⁹³⁾。このように、中枢神経系は、多面的に骨代謝の調節に関わる。

CQ 骨粗鬆症の病態における臓器相関の意義は

ヒトにおいても、侵襲的な微小神経電図法を用いて測定した交感神経活動は、**骨形成マーカー P1NP**や、末梢骨用高分解能 CT を用いて測定した海綿骨量などの海綿骨パラメータと負の相関を示す⁹⁴⁾。また、**褐色細胞腫の患者では骨吸収マーカーが上昇**しており、副腎を切除することで正常化することや⁹⁵⁾、痛覚異常と自律神経障害を特徴とする遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーの患者では、骨密度が低下し、骨折リスクが高くなること⁹⁶⁾が報告されている。さらに、**β遮断薬の投与で骨吸収マーカーが低下**することや、**大腿骨近位部骨折リスクが低下**する可能性も明らかにされている⁹⁷⁾。

このように、臨床的にも、ヒトの骨粗鬆症の病態においても神経系は重要な作用を示す。

一方、上記のごとく、血中オステオカルシンがイ

ンスリン分泌に関わることから、**骨代謝の異常が糖尿病患者における血糖のコントロールに影響を与える**ことも明らかとなっている^{98,99)}。

また、さまざまな生活習慣病においても、原疾患の合併症として骨粗鬆症を発症し、骨折リスクが増大することが知られており、臓器相関による骨粗鬆症と捉えられる（第VI章参照）。例えば、**慢性閉塞性肺疾患（COPD）は骨粗鬆症の最大の危険因子である**¹⁰⁰⁾。2型糖尿病では、肥満とともに骨密度が上昇しているにもかかわらず、骨折リスクが上昇している¹⁰¹⁾。さらに、慢性腎臓病（CKD）においても、早期から骨折リスクが上昇することが示されている¹⁰²⁾。こうした生活習慣病の共通の基盤として酸化ストレスの増大が示唆されており、骨においても、増大した酸化ストレスが骨質の劣化や骨吸収亢進による骨密度低下を惹起するものと考えられている。

まとめ

以上のように、骨は単なる支持組織としての従来の役割を越えて、全身の代謝を調節しうること、また、逆に骨以外の臓器の代謝が骨代謝に影響を及ぼすことが明らかとなった（骨と全身の臓器相関）。今後、骨以外の臓器を標的とした治療（β遮断薬、スタチンなど）が骨代謝に及ぼす影響など、さらなる検討が期待される。

F. ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症

CQ ロコモティブシンドロームの概念はどのようなものであるか

わが国は2007年に高齢化率が21%を超え、世界に先駆けて超高齢社会となった。高齢者の増加とともに要介護者も増え続けており、要支援・要介護の認定要因は、転倒・骨折や関節疾患などの運動器障害によるものが多い。したがって、今後運動器の健康の維持を積極的に図らなければ、さらに要介護高齢者が増加すると考えられる。一方、運動機能の低下や運動器疾患は緩徐に進行し、また複数の運動器が相互に関連しながら脆弱化するため、こうした変化を早期に察知して予防や治療を行なうこと、またこうした知識や対策を一般に普及させ啓発することが重要である。そこで、運動器障害を包括的に捉えたロコモティブシンドローム（以下、ロコモ）の概念が、2007年に日本整形外科学会により提唱された¹⁰³⁾。その定義は、「運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態」とされ、進行すると要介護状態になるリスクが高くなるとされている¹⁰⁴⁾。ここで「運動器の障害」とは主に加齢に伴う運動機能の低下と運動器疾患をさし、移動機能とは立ち座り、歩行、階段昇降など身体の移動に関わる機能を意味する。

CQ ロコモティブシンドロームが提唱された社会的背景はどのようなものであるか

● 寿命の伸びと高齢者の増加

2013年の簡易生命表によると、日本人の平均寿命は男女ともに80歳を超えた。寿命の伸びに伴い、高齢者人口も増えている。わが国は2007年に高齢化率が21%を超えたあとも高齢化が加速しており、2014年9月の総務省の発表では高齢化率は25.9%に達した。今後、2025年には30.3%、2060年は39.9%に達すると試算されている¹⁰⁵⁾。

● 要支援・要介護者の増加

高齢者人口の増加とともに、介護が必要な高齢者が増え続けている。介護保険制度が始まった2000年における要支援・要介護認定者は220万人であったが、2010年には500万人を超え、2014年には580万人に

達した¹⁰⁶⁾。今後も要支援・要介護認定者数は増え続けると考えられる。

● 加齢に伴う運動器疾患の増加

中高年者に多い運動器疾患は、変形性関節症、変形性脊椎症とそれに伴う脊柱管狭窄症、骨粗鬆症とそれに伴う脆弱性骨折である。吉村らの推計によると、わが国において、変形性腰椎症に3,790万人、変形性膝関節症に2,530万人、骨粗鬆症に1,280万人が罹患している⁸⁾。この3疾患のうちの少なくともひとつに罹患している高齢者は4,700万人と推計される。さらにこれらの運動器疾患は重複罹患が多く、約半数の2,470万人が複数の運動器疾患を有するとされている。

● 要支援・要介護認定要因としての運動器の重要性

2013年の厚生労働省「国民生活基礎調査」によると、要支援・要介護認定の原因疾患は、脳血管疾患21.5%、認知症15.3%、高齢による衰弱13.7%、転倒・骨折11.8%、関節疾患10.9%、脊髄損傷2.3%である。運動器の障害を合わせると25.0%となり、脳血管疾患、認知症を上回る。運動器の障害、特に転倒・骨折を予防することは、介護予防に重要である。

CQ ロコモティブシンドロームの評価はどのように行なうか

ロコモの評価は、移動機能の低下を検出することが主眼となる。日本整形外科学会から、ロコモのリスクに気付くための自己チェック法である「ロコモーションチェック（以下、ロコチェック）」とロコモの有無を判定する「ロコモ度テスト」が提示されている¹⁰⁴⁾。

「ロコチェック」は、運動機能に関する7項目の質問からなる自己チェック法であり、一つでも該当項目があるとロコモのリスクがあるとされている。実際にロコチェックは、運動機能の低下^{107,108)}、EQ-5D¹⁰⁹⁾やSF-36¹¹⁰⁾と関連することが報告されている（エビデンスレベルIV b）。また、該当項目数の増加に伴って運動機能が低下するとの報告もある¹¹¹⁾。

「ロコモ度テスト」は、「立ち上がりテスト」、「2ステップテスト」、「ロコモ25」の3テストからなる。「立

「立ち上がりテスト」は、高さ 10～40cm の台から両脚または片脚で立ち上がることができるか否かで下肢筋力を評価するものである。「2ステップテスト」は、できるだけ大きな歩幅で2歩進み、その2歩幅を身長で除したものを2ステップ値として評価するもので、2ステップ値は歩行速度との相関が高い。「ロコモ25」は、運動器の症状や機能、日常生活動作に関する25項目の質問票で、各質問に症状や困難さの軽重に応じて0～4点が配点され、合計点（0～100点）で評価する。点が低いほど良好な状態である。

2015年5月に、日本整形外科学会からロコモ度テストについての臨床判断値が発表された。「ロコモ度1」は、立ち上がりテストで「片脚40cm不可」、2ステップ値が「1.3未満」、ロコモ25で「7点以上」のうちひとつでも該当する場合で、ロコモが始まった状態を示し、運動習慣と栄養改善に努めることが必要である。「ロコモ度2」は、立ち上がりテストで「両脚20cm不可」、2ステップ値が「1.1未満」、ロコモ25で「16点以上」のうちひとつでも該当する場合で、ロコモが進行した状態を示し、運動習慣と栄養改善に努めるとともに、悪化傾向や痛みがあれば骨粗鬆症などの運動器疾患の有無を評価する必要がある。

CQ ロコモティブシンドロームの予防・改善の方法はどのようなものか

ロコモの予防、改善のためには、①運動習慣の獲得、②適切な栄養摂取、③運動器疾患に対する治療が重要である。運動習慣または運動介入は、運動機能を高めると同時に変形性膝関節症、変形性股関節症、腰痛、骨粗鬆症の症状や病態を改善する。日本整形外科学会では、ロコモの予防・改善のために、特に、スクワットと開眼片脚起立をロコモ予防の中心的な運動、ロコモーショントレーニング（以下、ロコトレ）として推奨している。これらはそれぞれ下肢筋力訓練とバランス能力をきたえる運動である。また、ロコトレに加えて、ヒールレイズ（かかと上げ）とフロントランジも下肢筋力を有効にきたえる方法として、同学会より推奨されている。ロコトレを用いた運動介入で運動機能が改善したとの報告がいくつつかある（エビデンスレベルIV b）。

ロコチェックで該当項目があつた高齢者を対象として、スクワットと開眼片脚起立などの運動を理学療法士が指導し、2ヵ月間の在宅での自己トレーニングで開眼片脚起立時間、timed-up-and-go test、functional reach testで有意な改善がみられた¹¹²。また、自治体が行う介護予防事業の二次予防対象者に対し、スクワットと片脚起立を理学療法士が自宅に訪問して指導をし、その後参加

者へ1週間に1～3回の電話をしてロコトレの継続を促したところ、3ヵ月後に片足起立時間と5回椅子立ち上がりテストの結果が改善された¹¹³。

栄養に関しては、バランスの取れた食事と十分なタンパク質の摂取が重要である。ただし、壮年期までは総カロリーが過多にならないように注意する。高齢期では低栄養に注意して、十分なカロリーとタンパク質の摂取が必要である。

CQ ロコモと骨粗鬆症の関係はどのようなものか

高齢者の転倒・骨折は要支援・要介護の主原因であるため、ロコモが介護予防の概念であることを考慮すると、骨粗鬆症はロコモの特に重要な構成疾患といえる。さらに、ロコモの評価や予防・改善法は、転倒リスクの評価や予防につながるものが多い。実際、ロコチェックはバランス能力などの転倒と関わる項目が含まれており、中藤らは、住民健診において行った50歳以上の1,434人に対する調査で、ロコチェック陽性者はFRAXの骨折確率が有意に高かったと報告している¹¹⁴。また、「立ち上がりテスト」や「2ステップテスト」も下肢筋力とバランス能力が関与するテストで、転倒と関連がある。ロコトレのうち、開眼片脚起立は転倒予防効果があり¹¹⁵、スクワットやカーフレイズも下肢筋力を強化する運動であるため、転倒に関する介入試験で用いられている。転倒リスクの察知と転倒予防にロコモの評価や介入法が有用である一方で、骨折の結果、運動機能の低下や姿勢変化を来して、さらに移動機能が低下し、易転倒性や骨粗鬆症の増悪につながる。したがって、ロコモと骨粗鬆症および骨折は、相互に原因と結果になっているといえる。

以上のように、ロコモと骨粗鬆症は概念的にも、評価法、対策に関しても関連が深いといえる。したがって高齢者の骨折予防においては、ロコモ予防を並行して行うべきであると考えられる。

まとめ

ロコモと骨粗鬆症は、超高齢社会を背景とすること、健康寿命を阻害する要因でその予防や対策が健康寿命の延伸につながること、ロコモの評価法が転倒リスクと関連が深いこと、ロコモに対する介入が転倒予防につながり得ること、骨粗鬆症による骨折がロコモを悪化させることなど、多くの関連がある。したがって、ロコモと骨粗鬆症を同時に予防し、対策をとっていくことは有用かつ効果的と考えられる。ただ、ロコモに関する評価法や介入効果についてのエビデンスは少なく、今後積み上げていくことが必要である。

G. 骨粗鬆症の予後

CQ 骨粗鬆症の自然経過はどのように進むか

骨も他の臓器同様、加齢とともにその形態や機能がいわば自然的に変化する。今日のわが国で高齢社会を迎えて大きな問題となっている骨粗鬆症やそれに伴う骨折は、いわば骨の自然史における終末像ともいべき状態である。骨量の推移あるいは自然史を図8.9に示す¹¹⁶⁾。出生時には骨は体重の1/100の約30gであり、その後学童期から思春期にかけて形態学的成長とともに、量的増加を示していく。20歳前後で多くの骨格部位で骨端軟骨は化骨を終了し、骨量もほぼその最大値を示すようになる。その後骨量は比較的安定に推移するが、女性においては50歳前後で閉経に伴う女性ホルモン（エストロゲン）の急激な枯渇に伴い、閉経後10年ほどの間に骨量は著しく減少し、骨量減少あるいは骨粗鬆症と判断される領域へと進行することになる。その減少を腰椎骨密度で表すと、20～44歳を100%として、45～49歳で約98%、50～54歳で90～92%、55～59歳で82～83%と激減していくことが報告されている¹¹⁷⁾。また、骨量以外の骨強度規定因子についても、例えば、骨のコラーゲン含有量は30～40歳代をピークとしてその後減少することが知られている。

CQ 骨粗鬆症は生命予後に影響を及ぼすか

骨粗鬆症が骨折の最大の危険因子であることは広く知られている。また骨粗鬆症によって引き起こされる骨折、なかでも大腿骨近位部骨折は単に移動能力や生活機能を低下させるだけではなく、死亡率を上昇させる、生命予後と直結した骨折であることも数多くの研究から明らかにされている。最近国内外の長期縦断研究から骨粗鬆症が生命予後に対しても顕著な影響を及ぼしていることが明らかにされている¹¹⁸⁻¹²⁰⁾。Ensrundらは低骨密度で椎体変形のある

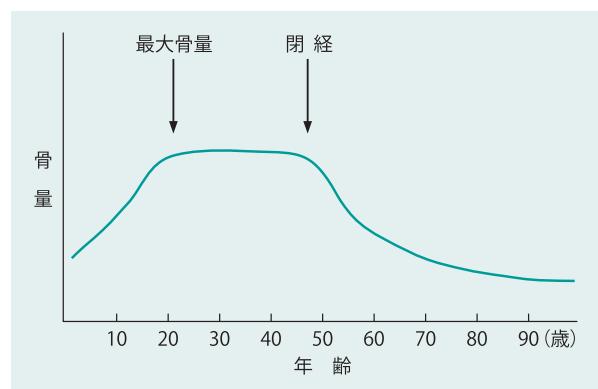


図8 骨量の経年変化（文献116より引用改変）

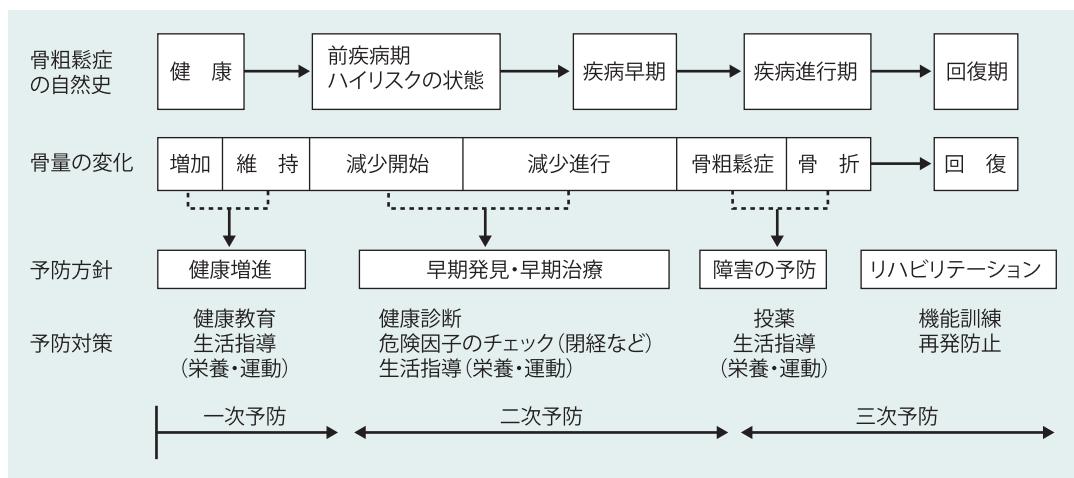


図9 骨粗鬆症の自然史と骨折の予防（文献116より引用改変）

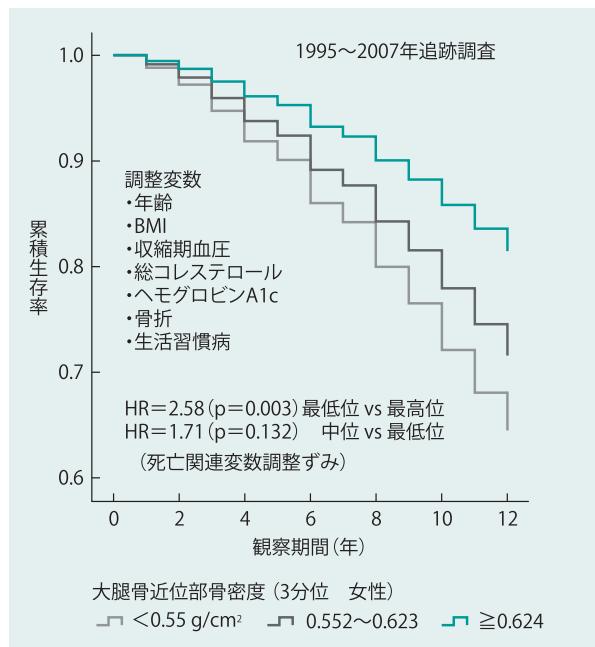


図 10 骨密度初回調査時からの累積生存率（3 分位による追跡）（文献 120 より引用）

高齢女性では総死亡が、年齢、喫煙、高血圧、心臓病など死亡関連交絡因子を調整してもなお相対リスク 1.49 (95% CI : 1.05 ~ 2.21) と有意に高いことを報告し、さらに椎体骨折の数の増加が死亡の相対リスクの上昇に関与していることを明らかにしている¹¹⁸⁾。また Nguyen らは 60 歳以上の高齢女性の 15 年間の追跡から大腿骨近位部における骨密度の低下が死亡率の有意な上昇と関連していることを報告し、それは骨密度の 1SD 低下につきハザード比 (HR) 1.3 (95% CI : 1.0 ~ 1.7) であったとしている¹¹⁹⁾。わが国でも大腿骨近位部骨密度の低下が死亡率の有意な上昇をもたらすことが明らかにされている。Suzuki らは、大腿骨近位部骨密度の測定を行い、12 年間追跡可能であった 271 例について、初回調査時の大腿骨近位部骨密度の 3 分位での累積生存率を分析し、年齢、BMI、血圧などの死亡に関連する交絡因子を調整しても、最高位に対する最低位の死亡のハザード比は 2.58 と有意に高いことを報告している（図 10）¹²⁰⁾。

Qu らはメタアナリシスにより低骨密度が全死亡、心血管障害死亡のリスクを有意に増加させていることを明らかにしている¹²¹⁾。

表 2 不動化の危険因子（文献 124 より引用・改変）

変数	ハザード比 (HR)	95% 信頼区間	p 値
年齢（歳）	1.08	1.02 ~ 1.14	0.0076
既存骨折数	1.34	1.12 ~ 1.59	0.0025

調整変数：体格、血清総コレステロール、血清中性脂肪、総蛋白、カルシウム、リン、PTH、25(OH)D、尿中 Ca/Cr 比、既往歴（糖尿病、高血圧、脂質異常症、血管障害、悪性腫瘍）

CQ 骨粗鬆症は生活機能や生活の質 (QOL) に影響を及ぼすか

一般に、提供された医療の効果の評価において、QOL は患者の立場から評価されるものである。わが国においても骨粗鬆症治療の目的として骨折予防同様、QOL への影響あるいはその改善が重視され、骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表 (JOQOL) が作成され、その妥当性についても確認されている¹²²⁾。実際の JOQOL を用いた研究としては、佐久間らが骨粗鬆症患者と検診受診者との比較を行い、「姿勢・体形」および「転倒・心理的要素」の 2 項において、骨粗鬆症患者で点数が有意に低いことを示している¹²³⁾。

骨粗鬆症あるいは低骨密度と、寝たきりや施設入所などの虚弱化あるいは不動化、さらには介護サービス受給（要介護認定申請）などの生活機能との関連性についても、最近のわが国のいくつかの研究から明らかになっている。Shiraki らは寝たきりや施設入所状態を「不動化 (immobilization)」と定義し、腰椎骨密度や既存骨折数との関連性につき、多くの交絡因子を調整し Cox 比例ハザードモデルを用いて検討している¹²⁴⁾。その結果、有意な不動化をもたらす危険因子として表 2 に示す因子が抽出されている。この研究結果から、骨粗鬆症による骨折の予防が不動化を抑制する可能性の高いことが示された。

まとめ

骨強度を規定する骨密度と骨質に影響を及ぼすさまざまな因子がいずれも加齢に伴って悪化することにより、骨粗鬆症が発症し、進行する。

骨粗鬆症は生活機能や生活の質 (QOL) を低下させるだけでなく、長期的には骨折の有無にかかわらず、死亡リスクを有意に上昇させる。

第Ⅱ章 骨粗鬆症の診断

A. 総論

a. 診断手順

CQ 骨粗鬆症の診断はどのように進めるか

骨粗鬆症の診断は、腰背痛などの有症者、検診での要精査者などを対象に原発性骨粗鬆症の診断手順(図11)にしたがって、①医療面接(病歴の聴取)、②身体診察、③画像診断、④血液・尿検査(骨代謝マーカーの測定を含む)を行い、ついで⑤骨評価(骨密度測定および脊椎エックス線撮影)後、⑥鑑別診断、⑦原発性骨粗鬆症の診断基準(II-F.診断基準の図参照)を適用して確定する^{5,125)}。

CQ 医療面接(病歴の聴取)ではどのような項目を問うか

①続発性骨粗鬆症や低骨量をきたす他の疾患¹²⁶⁾の有無とその既往、②使用薬物、③骨粗鬆症性骨折の臨床的危険因子(表3)¹²⁷⁾の有無、④生活習慣(カルシウム摂取状況、運動・日常の活動性、喫煙の有無、飲酒習慣など)、⑤家族歴(特に骨粗鬆症と骨折)、

⑥女性では閉経(年齢、自然か人工か)などについて聴取する。

CQ 身体診察で注意すべきことは何か

①身長(椎体骨折による身長低下を反映)、体重の計測、BMIの算出、②脊柱変形(椎体骨折を反映)の有無、③腰背痛(表5)⁶⁾の有無などである。

表3 骨粗鬆症性骨折の臨床的危険因子
(文献127より引用・改変)

年齢 BMIの低値 脆弱性骨折の既往 両親の大腿骨近位部骨折歴 現在の喫煙 ステロイド投与 関節リウマチ アルコールの過剰摂取	続発性骨粗鬆症 ・糖尿病 ・成人での骨形成不全症 ・長期にわたり未治療の甲状腺機能亢進症 ・性腺機能低下症 ・早期閉経(45歳未満) ・慢性的な栄養失調あるいは吸収不良 ・慢性肝疾患
--	--

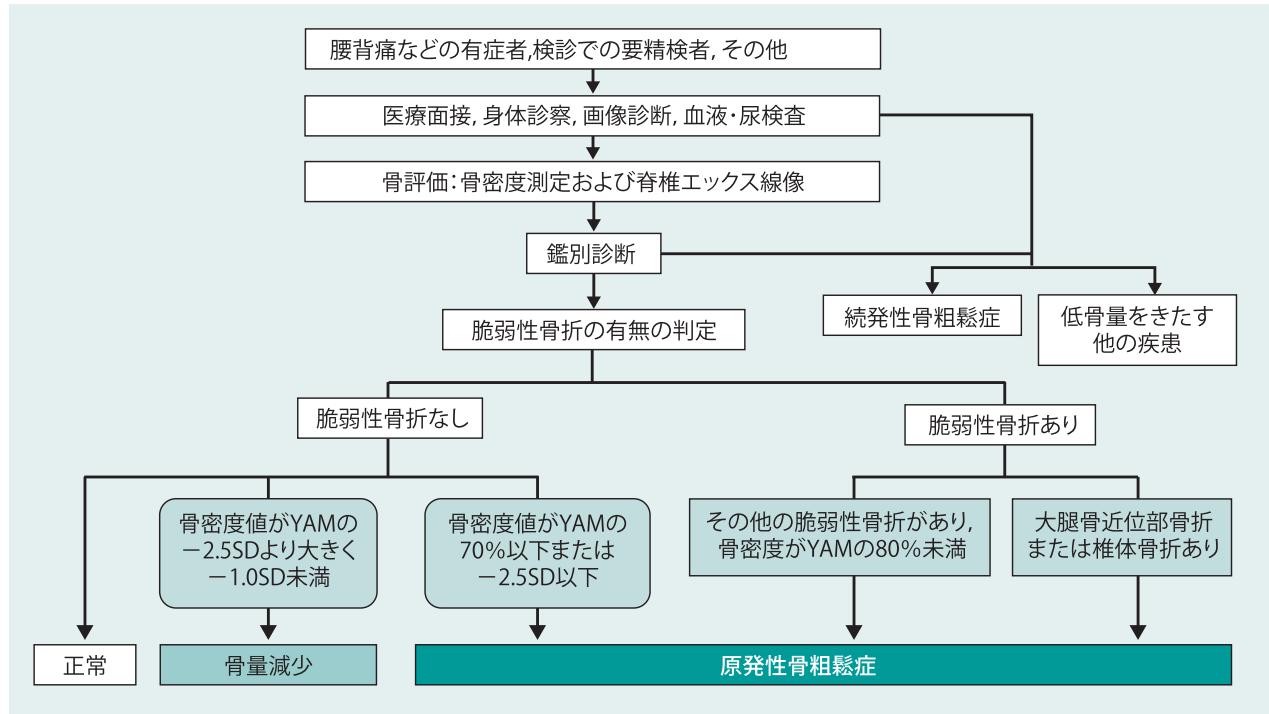


図11 原発性骨粗鬆症の診断手順

表4 腰背部痛をきたす疾患（文献6より引用・改変）

腰痛症	骨粗鬆症に伴う椎体骨折
変形性脊椎症	内科的疾患（内臓諸臓器）
脊柱管狭窄症	炎症
脊椎分離症・すべり症	腫瘍
椎間板ヘルニア	外傷
椎間板症	代謝性骨疾患

表5 骨粗鬆症性椎体骨折と鑑別が必要な疾患（文献128より引用・改変）

Scheuermann病	陳旧性外傷
側弯症	腫瘍
椎体奇形	代謝性骨疾患
Schmorl結節	その他

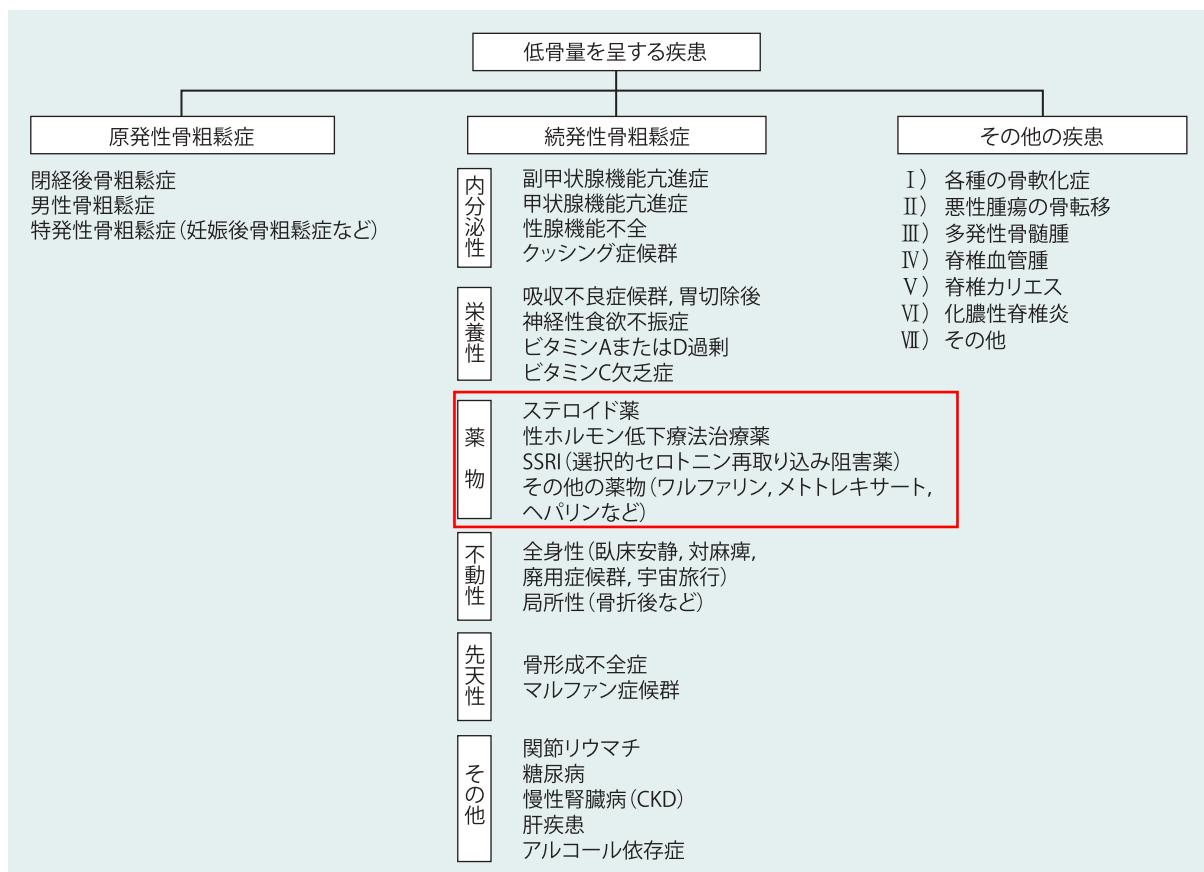


図12 低骨量を呈する疾患（日本骨代謝学会雑誌18(3):78.2001より引用改変）

CQ 骨密度測定による診断はどうするか

骨密度は、性別、測定部位別、機種別にカットオフ値が異なる。骨粗鬆症、骨量減少、正常の診断は診断基準で定められたカットオフ値にしたがって行う^{5,125)}。

CQ 鑑別診断が必要な疾患にはどのようなものがあるか

原発性骨粗鬆症と鑑別診断が必要な疾患として、①続発性骨粗鬆症を含む低骨量を呈する疾患（図12）、②腰背部痛をきたす疾患（表4）や、③椎体骨折をきたす疾患（表5）¹²⁸⁾があげられる。

まとめ

原発性骨粗鬆症の診断基準の2012年度改訂版^{5,125)}では、脆弱性骨折の有無と骨密度により診断することが示されている。ほとんどの脆弱性骨折の既往は病歴の聴取で確認できるが、椎体骨折については無症候性の骨折が2/3存在することから胸椎および腰椎の単純エックス線写真での確認が必要である。また、続発性骨粗鬆症には骨密度低下に相当するよりも大きな骨折のリスク増大が認められるものがあり、注意を要する。

b. 臨床像

CQ 骨粗鬆症による骨折とは

骨粗鬆症による骨折とは、骨量の減少や骨質の劣化により骨強度が低下し、わずかな外力で生じる骨折であり、脆弱性骨折と表現される。脆弱性骨折は、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折と定義されている。軽微な外力とは立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。骨粗鬆症による骨折は椎体、大腿骨近位部、下腿骨、橈骨遠位端、上腕骨近位部、肋骨などの部位で生じやすい。

臨床的骨折危険因子を用いて骨折絶対リスクを推計するWHO骨折リスク評価ツールFRAX®では、大腿骨近位部骨折と主要骨粗鬆症性骨折(major osteoporotic fracture)の10年間の発生確率が算出できる¹²⁷⁾。FRAX®では大腿骨近位部骨折、上腕骨近位部骨折、橈骨遠位端骨折、臨床椎体骨折を主要骨粗鬆症性骨折としている。臨床骨折は腰背部痛などの明らかな症状があり、エックス線写真により骨折(椎体変形)が確認されたものをさす。一方、臨床症状の有無とは無関係にエックス線写真にて椎体の変形の程度から判定される骨折は形態骨折という。臨床骨折は全椎体骨折の1/3にすぎない¹²⁹⁾。

CQ 非椎体骨折と日常生活動作(ADL)低下、生命予後との関係は

非椎体骨折のうち、特に大腿骨近位部骨折は直接的に日常生活動作(activities of daily living: ADL)の低下や寝たきりに結びつき、生命予後を悪化させる(図13)。わが国における大腿骨近位部骨折患者を対象とした大規模調査において、骨折前にADLが自立していた症例は87%であったが、骨折1年後には50%に低下していたとの報告がある¹³⁰⁾。メタ解析にて、大腿骨近位部骨折後1年の死亡リスクは骨折者に比し男性で3.7倍、女性で2.9倍に高まることが示された¹³¹⁾。わが国の報告では大腿骨近位部骨折者の10%が骨折後1年で死亡するとされる¹³⁰⁾。大腿骨近位部以外の非椎体骨折でも、死亡リスクは男女とも約1.7倍高くなるとの報告がある¹³²⁾。

CQ 椎体骨折・脊柱変形とQOL低下の関係は

椎体骨折は最も頻度の高い骨粗鬆症性骨折であり、わが国では70歳代前半の25%、そして80歳以上の43%が椎体骨折を有する¹³³⁾。しかも70歳以降では、その半数以上が複数個の骨折を有するという¹³³⁾。椎体骨折の好発部位は胸腰椎移行部が最も多く、Th7を中心とした中位胸椎がそれに続く。骨折治癒後も椎体変形が残存するため、骨折が多発すると脊柱後弯をきたす。後弯が強くなると、立位姿勢維持のためにより多くの筋緊張が必要になり、腰背筋は伸張され、それ以上の身体動作を行う筋力的余裕がなくなり、ADLが著しく制限される。

椎体骨折による腰背痛は、新鮮骨折による急性の腰背痛と、不安定性による慢性腰背痛に大別される。新鮮骨折では骨折椎体の棘突起上に圧痛や叩打痛を認める。一方、慢性腰背痛は椎体変形による脊柱支持性の低下に伴う筋疲労に起因することが多い。疼痛はQOLとADLの低下に直接結びつく。

脊柱後弯が強くなると、胃食道逆流現象や呼吸機能障害をはじめとする内臓諸臓器の機能不全が誘発される(図13)。多発性椎体骨折は腹腔容積の減少などにより食道裂孔ヘルニアを引き起こし、これが逆流性食道炎の重症化・難治化の原因となる^{134,135)}。多発性椎体骨折を有する例では、胸やけ、腹部膨満感、食欲不振、便秘、痔核などの消化器症候が出現しやすい。一方、脊柱後弯に伴う胸郭可動域制限は肺活量や1秒量の低下と、機能的残気率の上昇をきたす^{136,137)}。呼吸機能の低下は脊柱後弯の程度に関連し、55度以上の後弯で明らかな低下をきたすという¹³⁶⁾。さらに胸郭異常により肺の拡張機能や心臓への血液還流が阻害され心肺機能が低下し、容易に頻脈などの症状が惹起される。

骨折による疼痛、ADLの制限、消化器・呼吸器系の機能障害などは、患者の社会的、心理的生活面にも多大な影響を及ぼし、QOL低下の原因となる。実際、椎体骨折の個数が増えるにしたがい、QOLがより低下する¹³⁸⁾。椎体骨折は大腿骨骨折のようにすぐにQOLの低下や死亡リスクの上昇に結びつくわけではないが中長期的には密接な関係が存在する¹³⁹⁾。

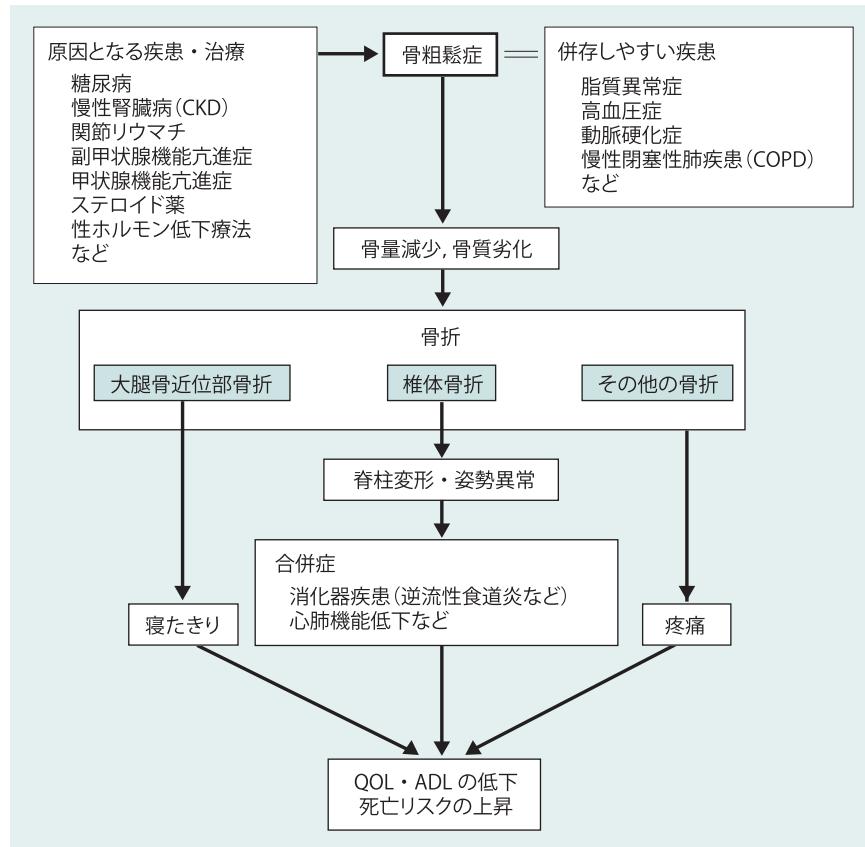


図 13 骨粗鬆症の臨床像

CQ 骨粗鬆症に合併しやすい疾患とは

椎体骨折に続発して生じる食道裂孔ヘルニアや逆流性食道炎、便秘、痔核、心肺機能低下などは骨粗鬆症に合併しやすい疾患といえる（図 13）。

近年、骨-血管相関、すなわち骨粗鬆症と動脈硬化、血管石灰化に密接な関連が存在することが注目されている。腹部大動脈の石灰化面積の増加率と骨密度低下率との間に有意な相関が認められることや¹⁴⁰、日本人での検討で、動脈硬化の指標である脈波伝播速度と超音波を用いた骨強度指標の間に有意な負の相関を認めることなどが報告されている¹⁴¹。また、骨粗鬆症群は骨量減少群に比し、動脈硬化に起因する心血管イベントの発症リスクが高いことが示されている¹⁴²。一方、動脈硬化を惹起する糖尿病、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病（chronic kidney disease: CKD）などの生活習慣病と骨粗鬆症にも密接な関連性が存在することが注目されている。このうち、糖尿病と CKD は骨粗鬆症を引き起こし、骨折リスクを高める疾患と認知されている。一方、高血圧や脂質異常症は、骨密度低下や骨折リスクとの関連性を示

す成績が累積してきているが、コンセンサスが得られるには至っていない。現時点でこれらは骨粗鬆症と併存しやすい疾患と位置付けられる（図 13）。しかし、低比重リポ蛋白質（LDL）受容体関連蛋白質（LRP）6 の遺伝子変異を示す家系例の報告などより¹⁴³、密接な関連性が明らかとなりつつある。また、多くは喫煙に起因するため、生活習慣病の 1 つに挙げられている慢性閉塞性肺疾患も骨密度低下や骨折リスク上昇との関連が示されている¹⁴⁴。以上より、生活習慣病患者を診療する際には、骨粗鬆症が潜んでいる可能性を念頭に置くことが重要である。

まとめ

骨粗鬆症による骨折は大腿骨近位部骨折のみならず、椎体骨折においても著明な ADL・QOL 低下と死亡リスクの増大につながる。骨折の発生がその後の新たな骨折発生の危険因子となるため、初発骨折の予防が重要である。骨粗鬆症に合併しやすい疾患や、骨粗鬆症に併存しやすい疾患も念頭に置いた骨粗鬆症診療が望まれる。

C. 医療面接

CQ 骨粗鬆症の診断に医療面接はなぜ重要なか

医療面接は、骨粗鬆症の検診、診療のいずれにおいても必須であり、骨粗鬆症の危険因子や骨粗鬆症に関連した骨折の症状の把握、骨粗鬆症と鑑別すべき疾患の情報を得るなどの目的がある。事前に行うことにより検診や診療の効率化を図ることができ、医療面接で得られた情報は適切な予防法や治療法の選択にも有用である。

● 医療面接の一般的な方法は

医療面接には、口頭で質問する方法と医療面接票などに自己記入してもらう方法がある。高齢者にとって文字による質問に回答することはやや難しい点もあるが、時間が許す場合には可能な限り自分で回答してもらい、不十分な点を聴取により補うのが医療者、受診者ともに負担が少なく効率的である。

● 医療面接で質問すべき項目は

疫学的研究から骨粗鬆症ならびに関連する骨折の危険因子が明らかとなっており、その有無を把握できるような質問を行うことが基本である（表6）¹⁴⁵。WHOはFRAX[®]において、骨密度とは独立した因子であること、男女を問わないこと、人種や地域を問わず通用すること、被験者から簡単に得られる情報であること、統計的に意義があることなどを条件に危険因子を選定した（表7）¹⁴⁶。

CQ 骨粗鬆症性骨折の家族歴の意義と聴取の仕方は

骨粗鬆症は多岐にわたる生活習慣と遺伝的素因が関わって発症する多因子疾患である。家族歴の聴取により骨粗鬆症発症に関わる遺伝的素因の有無を問う。

母娘間の骨密度に関する遺伝性（heritability）は、前腕骨骨密度で72%，大腿骨近位部骨密度で67%という報告があり、骨密度における遺伝の影響はおよそ70%と考えられる¹⁴⁷。また、両親のいずれかに骨折歴があると骨粗鬆症性骨折のリスクは1.18倍、大腿骨近位部骨折のリスクは1.49倍であり、両親の

骨折歴を大腿骨近位部骨折に限ると骨粗鬆症性骨折のリスクは1.54倍、大腿骨近位部骨折のリスクは2.27倍と上昇し、より強い影響を示す¹⁴⁸。

骨粗鬆症性骨折のうち椎体骨折には疼痛などの臨床症状を伴わない形態骨折も多いためエックス線撮影なしにはその有無を問うことは難しい。しかし、前腕骨遠位端や大腿骨近位部など四肢の骨折の情報はエックス線撮影を行わなくても得られることが多く、特に両親の大腿骨近位部骨折歴に関しては丹念に情報を得る必要がある。

CQ 身長低下の意義と聴取の仕方は

椎体骨折を伴う骨粗鬆症の代表的な臨床症状は、腰背部の疼痛と脊柱変形ならびに身長の低下である。特に胸椎部の後弯増強は骨粗鬆症の特徴的な容姿である。

一般的に脊柱後弯の増強と身長の低下は、椎体の扁平化や楔状変形が複数の椎体に発生して生じることが多い。そのため、25歳時の身長より4cm以上の身長低下がある場合には椎体骨折を罹患している可能性が高く、椎体骨折のリスクが2.8倍であることが報告されている¹⁴⁹。身長の低下量を聴取するほかに、「洗濯物を高いところに干せない」、「高い棚に手が届かない」などのADLの制限や逆流性食道炎、胃部圧迫感などの臨床症状の有無も間接的に椎体骨折の有無を知る情報となる。

CQ 運動習慣の意義と聴取の仕方は

運動療法が骨粗鬆症性骨折の予防に効果があるという報告は数多い。運動が骨密度を上昇させる効果に関するRCTの報告から、運動の励行により骨量減少が抑制されると結論されている¹⁵⁰。また、近年のRCTでは運動療法のアウトカムを筋力、バランス、疼痛、転倒回数などに求め、一定の効果があると結論されており^{115,151}、活発な身体活動は座りがちな生活に比して大腿骨近位部骨折を約30%低下させるという報告もある¹⁵²。

一般に球技のようなジャンプや踏み込み動作などによる強い衝撃がある運動ほど骨量を増加させるが、

表6 医療面接での質問項目（文献145より引用）

受診の目的
症状およびADL
年齢および閉経時期
既往歴および現在治療中の病気
過去の骨粗鬆症検査の有無と結果
服薬状況
骨粗鬆症・骨粗鬆症性骨折の家族歴
骨折の既往
食事内容
嗜好品
運動の頻度および程度
子どもの有無

表7 WHOの提唱したFRAX®に用いられる危険因子（文献146より引用）

年齢
性
体重、身長
両親の大腿骨近位部骨折歴
現在の喫煙
ステロイド薬の使用
関節リウマチ
続発性骨粗鬆症の有無
アルコール摂取(1日3単位(1単位:エタノール8~10g)以上)
大腿骨近位部骨密度

水泳のように下肢に体重負荷のかかりにくい運動は骨量に対する効果が少ない。しかし、このような運動でも継続すれば筋力やバランスを改善することができる。したがって、運動習慣に関しては、運動の種類と強さ、頻度を聴取することが重要である。また、ちょっとした身体動作を運動と捉えたり、かなりの負荷のかかる動作でなければ運動と解釈しないなど、運動の概念が個々に異なることにも注意が必要である。また聴取した運動習慣を数量化することには工夫が必要である。

CQ 食生活の意義と聴取の仕方は

カルシウム、ビタミンD、ビタミンKが骨組織にとって重要な栄養素であることは周知の事実である。この他にビタミンCやホモシステイン濃度を制御するビタミンB群(B_6 、 B_{12} 、葉酸)、マグネシウムなどの微量元素の摂取量も骨折リスクと関連している。最近はこれらの栄養素を薬物あるいはサプリメントから摂取していることが多いので、医療面接においてはこの点を注意深く聴取する必要がある。

CQ 喫煙と過度のアルコール摂取の影響と聴取の仕方は

喫煙と過度の飲酒はどちらも骨粗鬆症の危険因子である。喫煙には抗エストロゲン作用と腸管でのカルシウム吸収抑制作用、尿中への排泄促進作用があり、現在の喫煙者は非喫煙者に比して骨折のリスクは1.26倍、大腿骨近位部骨折のリスクは1.84倍とされている¹⁵³⁾。

またアルコールを多量に摂取すると腸管でのカルシウム吸収抑制作用と尿中への排泄促進作用により骨粗鬆症のリスクを高める。1日3単位(1単位:エ

タノール8~10gとして)以上のアルコール摂取は骨粗鬆症性骨折のリスクを1.38倍、大腿骨近位部骨折のリスクを1.68倍に高め、このリスクはアルコールの摂取量に依存して上昇する¹⁵⁴⁾。

CQ 聴取すべき生活習慣病の既往は

加齢とともにあって有病率が上昇する生活習慣病と骨折リスクとの関係が論じられている。以前から1型糖尿病、甲状腺機能亢進症、性腺機能低下症、骨形成不全症などは骨密度の低下を介して骨折リスクを上昇させる代表的な続発性骨粗鬆症の原因疾患とされている。しかし最近の研究では、糖尿病と慢性腎臓病(CKD)では骨密度とは独立した骨折リスクの上昇を認めている。1型糖尿病のみでなく体格の影響を受けやすい2型糖尿病も含めたメタ解析から大腿骨近位部骨折のリスクが上昇することが明らかになり¹⁵⁵⁾、またCKDでも大腿骨近位部骨折のリスクが上昇し¹⁰²⁾、日本人を対象とした研究でも椎体骨折のリスクが上昇することが報告されている¹⁵⁶⁾。

生活習慣病に関しては詳細な検査が必要で、医療面接のみで解釈することは難しいが、特に糖尿病とCKDについては医療面接で聴取すべきである。

まとめ

医療面接においては疫学的研究により明らかにされてきた骨粗鬆症、あるいは骨粗鬆症性骨折の危険因子を念頭に置く。

特にメタ解析の結果からWHOが提唱した、両親の大腿骨近位部骨折歴、現在の喫煙習慣、ステロイド薬の使用、関節リウマチなどの続発性骨粗鬆症の原因疾患、アルコールの多量摂取習慣などの危険因子に関する聴取は重要である

d. 身体所見

CQ 体重が軽い人は骨密度が低いか

EPIDOS研究に参加した既存骨折のない75歳以上の女性（平均年齢80歳、骨粗鬆症有病率50%）を対象にした研究では、体重が66 kg以上の群と比較して体重が59 kg未満、52.5 kg未満では低骨密度（大腿骨近位部骨密度Tスコア ≤ -3.5 ）のオッズ比がそれぞれ5.7倍、15.8倍と報告している¹⁵⁷⁾。28～74歳（平均年齢50.8歳）の女性（骨粗鬆症有病率4%）を対象に低骨密度（Tスコア < -2.5 ）と体格との関連を検討した研究では、体重が60 kg未満だと60 kg以上より低骨密度になる確率が3.6倍になると報告している¹⁵⁸⁾。18歳以上の健康な女性（骨粗鬆症有病率は8%）を対象に体格と低骨密度（Tスコア < -2.5 ）との関連を検討した研究では、51 kg未満の低体重と低骨密度との関連性は感度が22%で、特異度が97%であった¹⁵⁹⁾。藤原らは日本人の閉経後女性で骨粗鬆症自己評価ツール：FOSTAを用いて骨粗鬆症の有病率を検討し、FOSTA=[体重(kg)-年齢(歳)] $\times 0.2$ が-4未満の高リスク群が全体の25%存在し、これらの女性の43～45%が骨粗鬆症であったと報告している¹⁶⁰⁾。Waughらは40～60歳の女性で、他の危険因子がないという前提で、骨密度検査が必要な対象を体重70 kg未満に限定できると報告している¹⁶¹⁾。Morinらは70 kg未満、BMI 26 kg/m²未満の40～59歳の女性は低骨密度となる可能性（感度）が高いと報告している¹⁶²⁾。Lloydらは50歳以上の米国在住者を対象にした調査（NHANES）で

は年齢、性、人種に関連なくBMIが1kg/m²上昇するごとに大腿骨近位部骨密度が0.0082 g/cm²上昇すること（p<0.001）を報告している¹⁶³⁾。ただし、これらの多くのデータは日本人のデータではないことに注意しなければならない。

CQ 身長が低下した人は椎体骨折を有するか

FIT研究に参加した1万3,732例を対象にした研究では、25歳の時からの身長短縮が4 cm以上のグループは、それ未満のグループと比較して椎体骨折の相対危険率が2.8倍であった¹⁴⁹⁾。EPIDOS研究に参加した既存骨折のない75歳以上の女性4,638例（平均年齢80歳、骨粗鬆症有病率50%）を対象とした研究で3 cm以上の身長低下と低骨密度（大腿骨近位部骨密度Tスコア < -3.5 ）の関連性は認められなかつた¹⁵⁷⁾。リセドロネート臨床試験のプラセボ群985例における閉経後3年の身長低下と椎体骨折発生のリスクの関係は、身長低下が2cm以上あると椎体骨折のリスクが13.5倍、4 cm以上では20.6倍になると報告している¹⁶⁴⁾。Briotらは60歳以上の閉経後女性8,610例を対象にした研究で、身長の実測値は自己申告値よりも4.5 cm低く、身長を実測することが重要であると報告している。実測身長が自己申告身長より3 cm低下すると既存椎体骨折のオッズ比は1.49であった¹⁶⁵⁾。Shiminoskiらは骨粗鬆症リスク評価に訪れた閉経後女性323例について、自己申告最大

表8 身長低下と椎体骨折リスクに関する報告

文献	年	身長低下	結果	エビデンスレベル
157	2000	3cm	骨密度との関連なし	IV b
165	2010	3cm	椎体骨折リスク 1.49倍	IV b
167	1996	2.1cm	骨折群と非骨折群の比較	IV b
168	1998	3.8cm	骨粗鬆症の臨床サイン	IV b
164	2005	2cm 4cm	椎体骨折リスク 13.5倍 椎体骨折リスク 20.6倍	IV b

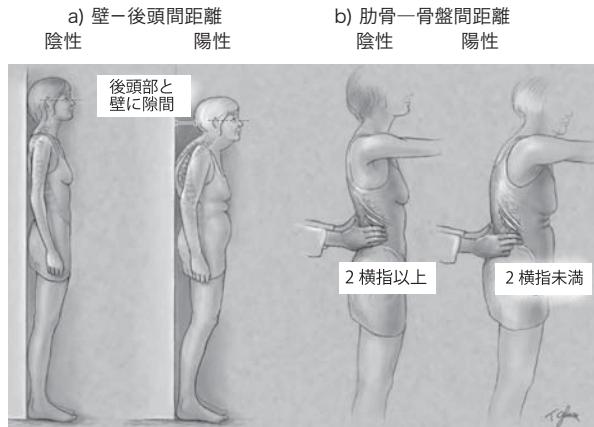


図 14 脊柱変形の評価法 (文献 171 より改変)

身長からの身長低下 6 cm が椎体骨折の有無を把握する閾値であると論じている¹⁶⁶⁾。ハワイ在住の日系人の 7.7 年間のコホート調査では椎体骨折があると平均 2.1 cm の身長低下を認めるが骨折のない場合には 0.4 cm しか低下していないと報告している¹⁶⁷⁾。Position Statement of the North American Menopause Society では骨粗鬆症の臨床サインとして、最も身長の高かつた時に比べて 1.5 インチ (3.8cm) の身長低下をあげている¹⁶⁸⁾ (表 8)。

CQ 脊柱変形があれば骨粗鬆症と診断できるか

脊柱変形のみでは骨粗鬆症とは診断できない。Ettinger らは 65 歳以上の 610 例の女性を対象に脊柱変形の程度を測定し、骨密度との関連を検討した。最も高度な脊柱変形を示した上位 10% の女性では骨密度が低下していた¹⁶⁹⁾。一方、脊柱変形がありながら椎体骨折がない場合もあることが報告されている。その報告では脊柱変形のある女性は椎体骨折の有無にかかわらず QOL が低下していることを指摘している¹⁷⁰⁾。

CQ 簡易な脊柱変形の診断法は

● 壁-後頭間距離 (図 14-a)

患者を壁際に直立させた時に壁に後頭部が着けられない場合に、胸椎レベルに椎体骨折が存在する可能性が高い。216 例の骨粗鬆症外来に通院する女性患者でこの診断法の感度は 60%、特異度が 87% で有用であったと報告している¹⁷¹⁾。

● 肋骨-骨盤間距離 (図 14-b)

患者を立位にして後方から肋骨と骨盤の間に手を入れて 2 横指未満であれば、腰椎椎体骨折が存在する可能性が高い。781 例の骨粗鬆症外来に通院する女性患者でこの診断法の感度が 88%、特異度が 46% で有用であると報告されている¹⁷¹⁾。

CQ 歯の数が減少していれば骨粗鬆症と診断できるか

歯数は低骨密度の指標となりうるが、年齢や口腔の衛生状態により歯数は影響される。190 例の地域住民女性 (31 ~ 79 歳、骨粗鬆症有病率 11.5%) を対象に歯数と骨密度との関連を調査した研究で、歯数が 20 以上の女性では低骨密度の割合が 7% であったのに対し、歯数が 20 未満では 32% と高く、感度は 27%、特異度は 92% であったと報告している¹⁷²⁾。一方、1,365 例の白人の閉経後女性 (平均年齢 53 歳、骨粗鬆症有病率 33%) を対象とした研究では、歯数 22 本をカットオフ値として低骨密度との関連を検討し、感度は 30%、特異度 70% で関連性が低かったと報告している¹⁷³⁾。

CQ 転びやすさをどう評価するか

EPIDOS 研究では大腿骨近位部骨折の発生に関連する 4 つの転倒危険因子として、①歩行速度が遅い、②継ぎ足歩行ができない、③視力低下、④下腿周径が細いことをあげている。これらの危険因子および低骨密度がある場合を、いずれもない場合と比較すると、大腿骨近位部骨折の発生率が 5/1000 から 29/1000 へと 5 倍以上になる¹⁷⁴⁾。Okumiya らは 75 歳以上の高齢者を 5 年間調査して time-up-and-go test (3m 往復) が 16 秒以上だと感度 54%、特異度 74% で転倒する確率が高いことを報告している¹⁷⁵⁾。Kristensen らは大腿骨近位部骨折患者が、急性期病院を退院する時に time-up-and-go test (3m 往復) が 24 秒以上だと、6 カ月以内に再転倒して骨折する確率が 10 倍になると報告している¹⁷⁶⁾。

まとめ

臨床医が個々の患者を診察して得られる理学所見は、検査を行う前に骨粗鬆症を疑うための貴重な判断材料を提供している。身長や体重などの身体計測は全く非侵襲的で簡便で費用もからないことから、骨粗鬆症患者のスクリーニングに有用な方法である。

B. 骨評価

a. dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

CQ いつ、誰に、どのように行うか

- 1) 骨粗鬆症治療をおこなう可能性がある症例を対象とする¹⁷⁷⁾。
- 2) 65歳以上の女性²³⁾、危険因子を有する65歳未満の閉経後から周閉経期の女性においては、骨折リスク評価のための骨密度測定は有効である（レベルI）¹⁷⁷⁾。危険因子とは、過度のアルコール摂取（1日3単位以上）、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴である。
- 3) 70歳以上の男性¹⁷⁸⁾（レベルI）、危険因子を有する50歳以上70歳未満の男性においても骨密度測定は有効である。
- 4) 脆弱性骨折を有する症例は、重症度判定のため測定の対象となる（レベルI）¹⁷⁷⁾。
- 5) 低骨密度・骨量減少をきたす疾患に罹患している、またそれを引き起こす薬物を投与されている成人は測定の対象である。

CQ どの部位の測定が診断に有用か

骨粗鬆症診断には、dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) を用いて、腰椎と大腿骨近位部の両者を測定することが望ましい¹⁷⁹⁾。腰椎DXAでは前後方向L1～L4または、L2～L4を計測し、側方向測定は診断に使用しない¹⁷⁹⁾。大腿骨近位部DXAでは、頸部、転子部、全大腿骨近位部（頸部、転子部、骨幹部の3領域）を測定する。左右どちらかの測定でよい。女性、男性ともに大腿骨近位部と腰椎の骨密度を用いる。

高齢者において脊柱変形¹⁸⁰⁾などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨近位部骨密度とする。これらの測定が困難である場合は、橈骨骨幹部（1/3遠位部）の骨密度を用いるとされている。

CQ 測定値の適用基準は

● 腰椎DXA

通常L1～L4またはL2～L4の平均値を用いる。ただし局所的な変化（硬化性変化など）やアーティファクトのある椎体は除き、それ以外の椎体の平均骨密度値とそのYAMに基づき評価する。1椎体しか

評価できない場合はデータとして採用しない。隣接椎体と比べて1.0SD以上の差がある場合はデータとして採用しない。また椎体ごとの数値は用いない。

● 大腿骨近位部DXA

全大腿骨近位部と頸部の骨密度のうちYAMに対するパーセンテージが低値の方を採用する。ウォード三角部骨密度は診断に使用しない¹⁷⁹⁾。左右いずれの測定でもよい。両側大腿骨骨密度の平均値を診断に用いることが可能であるか否かの十分なデータはない。モニタリングには両側平均骨密度を用いることが可能で、全大腿骨近位部が望ましい。

● 年齢と適用基準

- ①閉経後女性と50歳以上の男性は、YAMとの比較で評価する。
- ②閉経前女性と50歳未満の男性は、YAMとの比較ではなくZスコア（同年齢比較SD）で評価するのがよい。Zスコアが-2.0以下であれば年齢相当値から外れていると理解する。
- ③50歳未満の男性では骨密度のみで骨粗鬆症と診断してはいけない。
- ④周閉経期の女性では原発性骨粗鬆症診断基準を適用してもよいとされる。

CQ 精度管理とは

一般にファントムを用いて、定められた測定方法に基づいて繰り返し測定を行った場合の再現性を測定精度と呼ぶ。精度管理は測定の品質水準を保つために重要である。

一般に、装置ごとにメーカーの定めたガイドラインに従って精度管理を行う。指示がない場合、下記に従うのがよい。

- 1) システムキャリブレーションとは別に、DXA装置付属のファントムを用いて周期的に（少なくとも1週間に1回）施行する。
- 2) 結果をプロットし総括する。
再現性のよい測定には、上記のような精度管理に

加えて、同一条件でのデータ収集、患者のポジショニングの再現性、解析領域の再現性が重要である。施設内の、検者ごとの測定精度を把握していることが望ましい¹⁸¹⁾。

CQ 前腕 DXA の有用性は

腰椎および大腿骨近位部測定が十分に行われない場合には、前腕骨が測定の対象になる¹⁷⁹⁾。たとえば、両股関節術後、腰椎椎体骨折多発例、強度変形性脊椎症例や、極度の肥満症例などの場合である。腰椎と大腿骨のいずれも測定できない場合に、第2選択部位として前腕骨で測定することもある。

副甲状腺機能亢進症では、橈骨骨幹部（1/3 遠位部）が最適の測定部位である。

前腕 DXA には、非利き腕の橈骨 1/3 遠位部を用いる。骨折既往があれば反対側で計測する。

CQ 骨折リスクの評価に有用か

低骨密度と新規骨折発生との相関¹⁸²⁾、および既存骨折の有無と新規骨折発生との相関¹⁸³⁾は高い。

骨密度は骨折リスク評価に有用であり、ことに 65 歳以上において有用である^{184,185)}（レベル I）。骨密度が YAM の 1SD 低下（10～12% 低下に相当）すると、骨折タイプと測定部位の組み合わせによって、骨折リスクは 1.5～2.6 倍になる^{186,187)}。軀幹骨 DXA が高リスク症例の検出に最も役立つ¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾（レベル I）。骨折リスクは同部位の骨密度とともによく相関し、腰椎骨密度 1SD 低下で椎体骨折リスクは 2.3 倍、大腿骨近位部骨密度 1SD 低下で大腿骨近位部骨折リスクは 2.6 倍になる¹⁸⁷⁾。大腿骨近位部骨密度は脊椎骨折をはじめあらゆる骨折の予知能に優れ^{184,186,191)}（レベル I）、大腿骨近位部骨密度 1SD 低下は、あらゆる部位の骨折リスクが 1.6 倍増加することを意味する¹⁸⁷⁾。

CQ DXA の新しい応用方法は

Hip Structure Analysis (HSA)¹⁹²⁾は、大腿骨骨密度の DXA データに基づいて簡便に骨ジオメトリーおよび骨強度指標を算出する方法である。大規模臨床

試験では骨粗鬆症治療薬の効果評価における有用性は知られている（レベル I）が、骨折リスク予知の有用性についてはまだ十分なエビデンスは得られておらず、慎重な適用が必要である。補助的手段としての有用性は期待されており、今後さらに検討が必要となる。

Vertebral Fracture Assessment (VFA) は、椎体骨折検出のための脊椎 DXA 画像解析である。VFA 単独で診断に使用するのではなく、骨密度測定を施行した場合の補助的手段として行う。本検査の精度は装置のレベルに依存するため、その点を理解した上での運用が望まれる。女性では、70 歳以上、若年期より 4cm 以上の身長低下、経過観察中 2cm 以上の身長低下などを指標に、男性では、80 歳以上、若年期より 6cm 以上の身長低下、経過観察中 3cm 以上の身長低下などを指標に、VFA の適用を決める。

Trabecular Bone Score (TBS)¹⁹³⁾は、前後方向の腰椎 DXA 画像の生データ（密度の濃淡画像）から求めた指標で、骨梁幅や骨体積比率などの骨微細構造を反映する。解析ソフト（TBS iNsight[®]、MedImaps）は Hologic 社製および GE Healthcare Lunar のいずれの DXA 装置にも搭載可能であり、骨密度解析領域と一致した領域で計算する。臨床において簡便に算出できる骨構造特性指標として期待され、現在信頼性や有用性について検証されている。

まとめ

腰椎および大腿骨近位部の 2 部位の DXA 測定が推奨される。対象は、①脆弱性骨折を有する症例、②65 歳以上の女性と 70 歳以上の男性、③危険因子を有する 65 歳未満の閉経後および周閉経期の女性と 70 歳未満の男性である。大腿骨近位部骨密度は、あらゆる骨折の予知能に優れており、全大腿骨近位部か頸部の骨密度のうち、YAM に対するパーセンテージがより低値の方を用いて診断する。腰椎および大腿骨近位部での評価が困難な場合、前腕骨 DXA 測定を施行する。いずれの測定もポジショニングに留意し、再現性のよい測定を心がける。

B. 骨評価

b. その他の骨評価法 (MD および QUS 法)

CQ MD の概要は

エックス線撮影画像の濃淡や皮質骨の幅から骨密度を評価する方法を RA (radiographic absorptiometry) という。MD (microdensitometry) はわが国で開発され、第二中手骨を用いる RA の一つである^{194,195)}。MD は保険適用 (140 点) の骨密度測定法である。

MD で評価できるのは末梢の皮質骨を中心とした骨密度である。男女とも 30 歳代をピークとしている。女性は 40 歳代後半より急激に低下し、男性はなだらかに低下する¹⁹⁶⁾。

近年、エックス線撮影のデジタル化が進み、MD においても技術革新がなされた。すなわち、CR で得られた画像をインターネット経由でサーバーに送り、診療現場で骨密度値を得ることなどもできるようになった。これによって、エックス線フィルムの現像条件の差などに左右されない測定値を速やかに得ることが可能である。

CQ MD で骨粗鬆症の診断ができるか

わが国において MD による大規模な骨折リスクの検討は行われていない。国際的にはプロスペクティブ研究により、中手骨 RA において、1SD 低下により、椎体骨折は 1.7 倍 (95% CI, 1.2 ~ 2.5)、全身の骨折は 1.6 倍 (95% CI, 1.2 ~ 2.1) 増加するという報告がある¹⁹⁷⁾。

MD は「原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版」においても骨粗鬆症の診断における骨密度測定方法として取り上げられており、骨粗鬆症の診断に用いることができる。

CQ MD で治療効果を判定できるか

現在の骨粗鬆症治療薬は主に海綿骨の骨密度上昇が期待されている。中手骨における海綿骨の割合は 2 ~ 3% であり、末梢皮質骨では変化を認めることは困難である。MD の測定精度は 1.5 ~ 5% であることから治療効果判定には数年が必要となり、モニタリングも困難である。

CQ QUS 法の概要は

定量的超音波測定法 (quantitative ultrasound: QUS) は超音波の骨内の伝播速度 (speed of sound: SOS) と減衰係数 (broadband ultrasound attenuation: BUA) を測定することにより、骨評価を行う方法である¹⁹⁸⁻²⁰⁰⁾。通常は海綿骨の多い踵骨を測定部位としているが、脛骨の皮質骨や橈骨の皮質骨、海綿骨を測定する装置も開発されている。人間ドックや検診現場では骨粗鬆症のスクリーニングとして汎用されるが、下記のように確定診断には用いられない。保険が適用される (80 点)。

QUS は、単に骨量を評価しているのみではなく、骨質を評価している可能性がある。小児や妊娠婦においても測定が可能である。欠点としては、誤差が大きい (3 ~ 4%) ことや、温度の影響を受ける²⁰¹⁾ ことがあげられる。QUS で得られるパラメータは 2010 年に日本骨粗鬆症学会 QUS 標準化委員会で標準化されている²⁰²⁾。

CQ QUS で骨粗鬆症の診断ができるか

QUS では、DXA による骨密度とは独立して、骨折の判別と骨折リスクの評価ができる可能性があるものの、骨塩定量を基盤とする骨密度測定とは一線を画するものである。これらについて原発性骨粗鬆症の診断基準を改訂する際にも議論がつくされたが、2012 年度改訂版の診断基準においても骨粗鬆症の診断に用いる検査としては採用されなかった。

このため、QUS は骨粗鬆症のスクリーニングなどには用いることはできるものの、原発性骨粗鬆症の診断基準をあてはめた確定診断に使用することはできない。

CQ QUS で治療効果を評価することができるか

治療効果の評価における QUS 使用のコンセンサスは得られていない²⁰³⁾。

アレンドロネートによる治療効果の評価では SOS は 4 年間で 1.9% 上昇、二次パラメータの剛性は DXA で得られるのと同等の 9% の上昇が報告されている²⁰⁴⁾。わが国でも、アレンドロネートやエチドロ

ネート投与群において、対照群との間に有意差が認められたと報告されている。経鼻カルシトニンでは上昇²⁰⁵⁾、ホルモン補充療法 (hormone replacement

therapy: HRT) では対照群に比して、有意な低下抑制が認められた²⁰⁶⁾。ビタミンD薬では対照群に比して有意な差は認められなかつた²⁰⁷⁾。

C. 骨粗鬆症性骨折の診断

a. エックス線写真による椎体骨折の評価

CQ 胸腰椎のエックス線撮影はどのように施行するか

椎体骨折の判定を目的とした場合、通常、胸椎と腰椎についてそれぞれ前後像と側面像の撮影を行う。撮影時には、エックス線焦点・フィルム間距離、撮影体位、エックス線の中心線、撮影時の呼吸状態などに注意する²⁰⁸⁾。焦点・フィルム間距離は100cm、エックス線の中心線は胸椎と腰椎でそれぞれTh8とL3が標準である。また、コンピューター処理した画像では処理方法も統一する。

前後像は椎体レベルが確認できるように、胸椎についてはC7～L1を、腰椎についてはTh12～S1を含める。撮影体位は背臥位（または立位）で、股関節と膝関節を屈曲させ、背面を撮影台に密着させる。

側面像は椎体骨折の判定に最も重要であり、正確な側面撮影になるように撮影時のポジショニングに

細心の注意を払う。撮影体位は側臥位で、股関節と膝関節を軽く屈曲させる。枕などを利用して、脊柱が撮影台と平行な正側面になるように注意する。

CQ 椎体変形の半定量的評価法 (semi-quantitative method: SQ法) はどのように行うか

側面エックス線写真の目視により、椎体変形の程度を、正常の形態（グレード0）を基準にして、軽度変形（グレード1）、中等度変形（グレード2）と高度変形（グレード3）に分類する²⁰⁹⁾（表9、図15）。計測は行わずに、正常像と考えられる椎体の形態に基づき椎体高の低下や椎体面積の減少を推定する。椎体高と椎体面積の減少がグレード別に提示されているが、計測する必要はなく、目安とする。

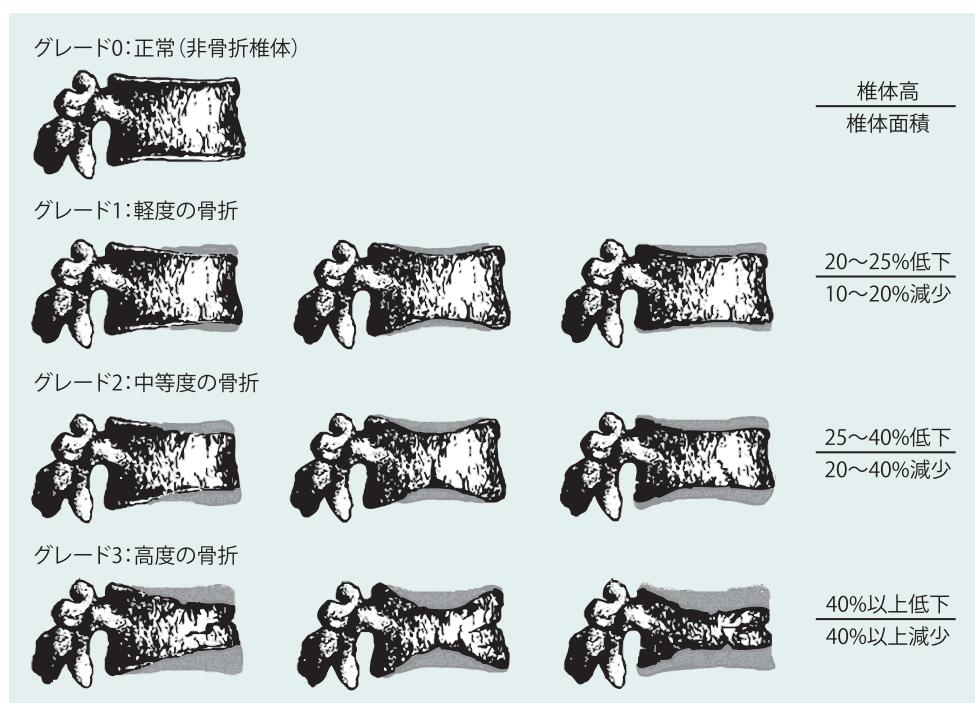


図15 椎体変形の半定量的 (SQ) 評価法 (文献 209 より引用改変)
骨折による椎体変形の程度を、隣接椎体と比較した場合の椎体高（前縁高、中央高または後縁高）または椎体面積の減少率から判定する。

表9 椎体骨折の評価基準（文献212より引用改変）

側面エックス線写真による椎体骨折の判定は以下のいずれかの方法で行う。

I 定量的評価法 (Quantitative Measurement: QM 法)

C/A, C/P のいずれかが 0.8 未満、または A/P が 0.75 未満の場合を椎体骨折と判定する。椎体の高さが全体的に減少する場合（扁平椎）には、判定椎体の上位または下位の A, C, P よりおののが 20% 以上減少している場合を椎体骨折とする。（文献215）

II 半定量的評価法 (Semi-quantitative Method: SQ 法)

図15と対照してグレード0から3までに分類し、グレード1以上にあてはまる場合を椎体骨折と判定する。（文献209）

【付記】

- 1) エックス線像の読影では椎体の傾斜や椎体の立体的構造を考慮することが重要である。
- 2) 骨折治療の観点からは上記の椎体変形を認めなくても、以下のいずれかにあてはまれば椎体骨折と判定できる。
 - ①エックス線写真上（正面像も含む）、明らかに骨皮質の連続性が断たれている場合は椎体骨折と判定できる。
 - ②MRI 矢状面像のT1強調画像で、椎体に限局してその一部が帶状あるいはほぼ全部が低信号の場合（STIR像では同領域にほぼ一致して高信号を認める場合）

CQ 椎体変形の定量的評価法 (quantitative-measurement: QM 法) はどのように行うか

椎体の前縁高（A）、中央高（C）と後縁高（P）を計測して、その結果を判定基準と比較して評価する（表9）。計測には、山本らの方法²¹⁰や、National Osteoporosis Foundation の評価法²¹¹を用いる。

CQ 既存骨折、新規骨折、新鮮骨折、臨床骨折、形態骨折の用語はどのように用いるか

既存骨折（prevalent fracture）はある特定の一時点におけるエックス線写真より判定される骨折、新規骨折（incident fracture）は二つの時点におけるエックス線写真の比較より判定される骨折に対して用いる²¹²。新規骨折のうちで椎体変形の度合いが増強したものを増悪（worsening）として区別する場合もある。

急性期の骨折を意味する場合は、新鮮骨折を用いる。

腰背部痛などの臨床的に骨折を疑う症状があり、エックス線写真より確認される骨折は臨床骨折（clinical fracture）として、臨床症状の有無とは無関係に判定される形態骨折（morphometric fracture）と区別する。

CQ 既存椎体骨折の判定はどのように行うか

椎体骨折の判定時には、まず、骨折以外の原因による椎体変形を除外する²¹³。

エックス線写真の読影では椎体の傾斜や椎体の立体的構造を考慮することが重要である。特にエックス線の斜入射による視差効果（parallax effect）に注意する。

既存骨折の判定には、SQ 法単独または SQ 法と QM 法の両方を用いることが多い²¹²。

QM 法は一部の臨床試験では使用されているものの、疫学や実臨床ではほとんど使用されていない。一方、SQ 法は疫学、臨床試験で広く使用されており、実臨床にも推奨される²¹²。

SQ 法ではグレード1以上を骨折と判定する。

QM 法では表9に示す判定基準や標準椎体高の平均値-3SD 以下を骨折とする基準などが用いられる。

既存椎体骨折の数や椎体変形の程度は新たな骨折のリスク要因であり²¹⁴、それらについても評価する。

CQ 新規椎体骨折の判定はどのように行うか

新規骨折は二つの時点におけるエックス線写真を比較して判定する。比較の際にはポジショニングや拡大率の違いに注意する。

SQ 法ではグレードが1段階以上進行した場合を新規骨折と判定する。

QM 法では、ベースラインに対する椎体高比（%）、椎体高（絶対値）の変化の一方または両方により判定する。

治癒過程の椎体骨折では時間とともに徐々に椎体の圧潰が進行するため、骨折椎体に新たに発生した骨折（増悪を含む）にも注意を要する。

CQ 新鮮椎体骨折のエックス線写真による評価のポイントは

椎体骨折の急性期には椎体変形がない場合もあり、椎体終板の断裂像や前壁の突出像などの軽微な変化に注意する。また、時間をおいてエックス線写真を再撮影し、椎体変形の変化を確認することが必要である。

まとめ

エックス線写真による椎体骨折の判定は SQ 法と QM 法のいずれかで行う。いずれの方法を用いる場合も椎体の傾斜や椎体の立体的構造を考慮することが重要である。

既存椎体骨折の数や椎体変形の程度は、新たな骨折の危険因子である。

C. 骨粗鬆症性骨折の診断

b. MRI の活用法

CQ MRI は新鮮骨粗鬆症性骨折の診断に有用か

216,217

骨折発生からの経過期間と骨折部位により MRI の有用性は異なる。

椎体骨折については MRI による診断は骨折初期より診断率が高く、骨折発生 2 週間以内では、エックス線による診断に比べ診断率は高く、椎体骨折評価基準（2012 年度改定版）において、早期の椎体骨折の診断や椎体骨折の新旧の判定に MRI 検査が有用であるとされた²¹²⁾。

椎体骨折以外の骨粗鬆症性骨折は新鮮期に限って述べる。MRI は大腿骨近位部骨折では転位のない骨折に限って有用である。上腕骨近位部骨折および橈骨遠位端骨折では、有用性はほとんどないが、骨盤骨折では有用である。また、悪性腫瘍による病的骨折の鑑別にきわめて有用である。

CQ MRI による骨折判定方法は

すべての骨折において、新鮮期の骨折は T1 強調画像では低信号、short-T1 inversion-recovery (STIR) では高信号となる。椎体骨折においては、T1 強調矢

状断画像で、椎体に限局してその一部が帶状、あるいはほぼ全部が低信号の場合（STIR 像では同領域にほぼ一致して高信号を認める場合）を椎体骨折と診断する。

MRI を椎体骨折の診断の「めやす」に用いると新鮮椎体骨折の正診率がきわめて高いという報告を基に、椎体骨折評価委員会で MRI の有用性が決定された。骨折診断に迷う場合は MRI 検査を行い、以下の「めやす」を参考に診断する。

- ① 椎体の一部あるいは、ほぼ全体が低信号域であり、低信号域は椎体の前壁から後壁に及んでいること。低信号域が椎体前方上縁あるいは前方下縁に限局し、後壁へ及んでいないものは除外する。
- ② 低信号域と正常域との境界は細かく入り組み、かつやや不鮮明であること。
- ③ 低信号域は基本的には「水平方向へ走る」ものが多いこと。
- ④ 低信号域の内部に多少のむらがあり、かつ無信号でないこと。大きな無信号域を含むものは新鮮期の骨折ではない（図 16）²¹⁸⁾。

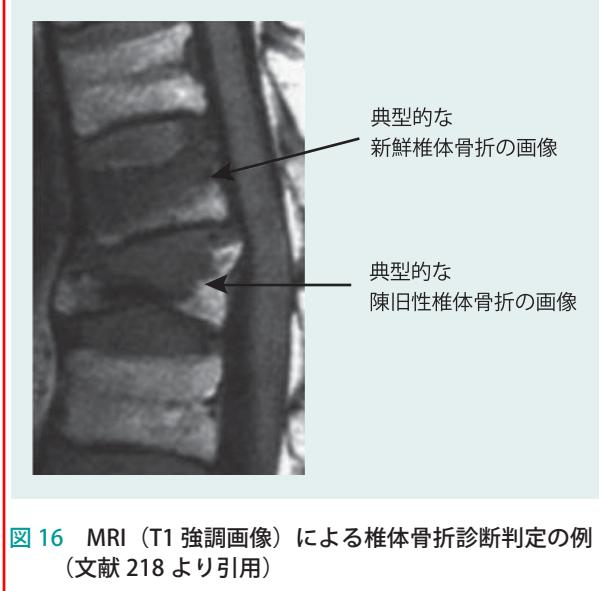
CQ 骨折後の時間経過で MRI 所見はどうに変化するか

椎体骨折の T1 強調画像の時間的変化は新鮮期は違いが明らかでないものの、その後は骨折の経過の良し悪しによって変化の仕方は分かれる。例えば、経過良好例では 5 週後には低信号域の減少がみられ、3 カ月後には椎体全体が正常化または線状陰影のみ残存する（図 17）²¹⁹⁾。

経過不良例では 3 カ月後は後壁の正常化がみられず、さらに、6 カ月後でさえ、椎体全体が低 / 無信号のままというものもある。偽関節例もこれに含まれる。なお、偽関節例では T2 強調画像による液体貯留の証明（均一な高信号域の存在）が診断に有用である。

CQ 椎体骨折の MRI による所見とエックス線写真の所見の違いは

椎体骨折では椎体高が減少していないこともある。



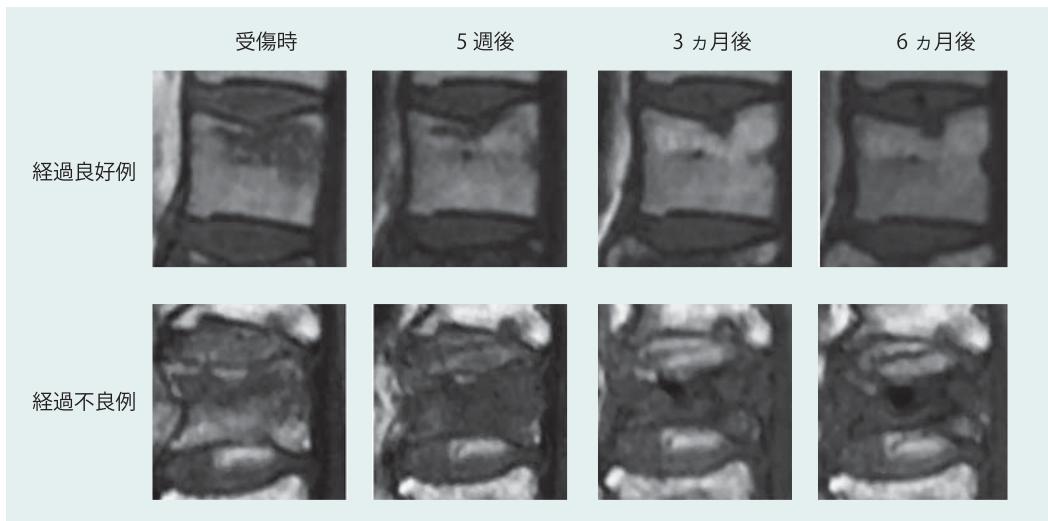


図 17 MRI 所見の変化例 (文献 219 より引用)

そのような新鮮期では MRI の信号強度の変化が主たる所見であり、形態変化（椎体の圧縮変形）は副次的所見である。なお、骨折後長期間が経過し骨折治癒が完了した後では信号強度の変化はない。

まとめ

新鮮椎体骨折では MRI 診断が有用だが、すべての症例に MRI 診断を行うことは不可能である。エックス線写真で診断できなくても臨床的に新鮮椎体骨折

が疑われる場合は骨折があるという前提で対処し、追跡エックス線写真を撮ることが勧められる²²⁰⁾。非椎体も含む骨粗鬆症性骨折と他疾患による骨折との鑑別診断が必要な場合や合併症の精査には MRI が推奨される。エックス線写真で発見できないが、臨床的に大腿骨近位部骨折が疑われる場合は、MRI が望ましい。高齢者が転倒し膝関節血症がありエックス線写真で骨折が発見できない場合は、MRI が望ましい。

D. 鑑別診断

CQ 骨粗鬆症において鑑別すべき疾患は

原発性骨粗鬆症と類似の病態を呈する続発性骨粗鬆症と、病態の異なる骨粗鬆症類縁疾患を鑑別する。続発性骨粗鬆症をもたらす原因（VI-A 総論 表1）および骨粗鬆症類縁疾患（VI-A 総論 表2）を念頭に置き診断を進める。続発性骨粗鬆症の原因には、薬物や栄養障害、生活習慣なども含まれる。特に男性や閉経前年齢の女性では続発性骨粗鬆症の可能性が高いとされている。閉経後女性や高齢者では、これらの病態と原発性骨粗鬆症が併存している可能性にも注意を払う。

CQ 鑑別疾患に必要な医療面接上の情報は

既往歴と生活歴および使用薬物に関する情報は不可欠である。しかし、抗けいれん薬や精神科疾患に関する薬物など、初診時には患者から聴き出しづらい情報も多い。患者との信頼関係の構築が進むにつれて徐々に情報を追加していくことが大切である。昔からわが国では、日本酒を1日3合以上毎日飲酒する患者を過度の飲酒者としていたが、FRAXでの骨折危険因子としての飲酒は日本酒に換算すると1.5合程度になるので注意が必要である。

既往歴として重要なものは、月経歴と骨折歴および消化器疾患や消化管の手術歴などである。45歳未満での閉経は早期閉経であり性腺機能低下症として取り扱う。脆弱性骨折の既往は、続発性に限らず重症度の高い骨粗鬆症を示唆する。消化器疾患では肝硬変や慢性膵炎あるいは吸收不良症候群が骨折リスクを高める²²¹⁾。胃切除術後にはビタミンDとカルシウムの吸收不全をきたしやすく、続発性骨粗鬆症および骨折のリスクとなる²²¹⁾。臓器移植およびそれに伴う免疫抑制薬やステロイド薬の使用は続発性骨粗鬆症の原因となる。

薬剤情報に関しては、「お薬手帳」や「薬剤情報提供書」などの持参を求めて積極的に活用する。また、内服のみでなく注射（GnRHアゴニスト、ステロイド薬など）や外用剤（エストロゲン貼付剤、ステロイド薬の吸入剤または点鼻剤など）にも注意を払う。ステロイド薬は非経口投与では骨折発症リスクを上

昇させるエビデンスが乏しいとされているが、内因性副腎機能が完全に抑制されるほどの量を用いている場合もあるので注意する。

CQ 鑑別診断に必要な身体所見は

内分泌疾患のうちクッシング症候群や甲状腺機能亢進症はそれぞれ特徴的な身体所見に注意する。しかしながら、高齢者では疾患特異的な身体所見が乏しいことが多く、患者からの訴えも少ないために見逃されやすい。骨粗鬆症が疑われ、心房細動や体重減少を伴う場合には、甲状腺機能の評価が必要である。また、身体徵候に乏しいサブクリニカルクッシング症候群と診断される患者は、骨密度が低く骨折発症率が高いことが報告されている²²²⁻²²⁴⁾。本症は、コントロール不良（HbA1c > 8%）の2型糖尿病の患者の中に高率（5.5%）に潜んでいるという報告もあり²²⁵⁾、注意が必要である。

痩せの著しい患者では、神経性食欲不振症や吸收不良症候群の可能性を考慮する。

CQ 鑑別診断に必要な画像所見は

骨粗鬆症の診療においては、胸腰椎の単純エックス線像が不可欠である。椎体骨折の有無を評価する以外にも、骨軟化症や局所的な骨硬化像あるいは骨溶解像（骨転移）などの所見の有無を確認する。副甲状腺機能亢進症に特徴的とされるラガージャージ像を認めるることは今日では稀である。

原因不明の貧血を認める場合は、頭蓋骨や骨盤などの扁平な骨の単純エックス線像で打ち抜き像の有無を確認する（多発性骨髄腫）。骨盤骨や大腿骨に認められる偽骨折線（Looser's zone）や胸郭の釣鐘様変形は骨軟化症を強く示唆する所見である。

著しい骨型ALP高値を認める場合には、骨パジェット病、骨転移あるいは骨軟化症を念頭におき、骨シンチグラフィ検査を行う。ただし、多発性骨髄腫の病巣では、病変が骨髄内に限局し骨への進展が少ない場合は、骨シンチグラフィでの描出が弱いという特徴がある。

MRI検査は骨腫瘍が疑われる場合に有用な検査法

表 10 続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査と原疾患との対応

検査の種類		検査結果	原疾患
血液�査	血算	正球性貧血	多発性骨髄腫
		小球性低色素性貧血	吸収不良症候群, 摂食障害など
		白血球増加	クッシング症候群, ステロイド薬内服 (顆粒球増加・好酸球とリンパ球減少)
	生化学	高カルシウム血症	原発性副甲状腺機能亢進症
		低カルシウム血症	ビタミンD欠乏症
		低リン血症	骨軟化症, ビタミンD欠乏症
		高ALP血症	原発性副甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能亢進症, 骨軟化症, 骨パジエット病
		肝機能異常	肝硬変などの重症肝疾患
		低コレステロール血症	甲状腺機能亢進症
		高血糖	糖尿病, ステロイド薬内服
	血清	CRP高値	関節リウマチおよびその他の慢性炎症性疾患
尿検査	一般尿検査	尿糖	糖尿病
		尿蛋白	多発性骨髄腫 (患者によっては陰性)
	生化学	高カルシウム尿症	原発性副甲状腺機能亢進症など

である。

CQ 鑑別診断に必要な血液・尿検査は

一般的な検査に対応する続発性骨粗鬆症の原因については表 10 に示した。

内分泌疾患は原発性骨粗鬆症に比べると有病率が低いため、骨粗鬆症患者全例に内分泌検査を実施することが望ましいとは言い切れない。一方で、内分泌疾患は治療可能であり、結果として骨粗鬆症も改善することから、病歴、既往歴、身体所見、一般検査を手がかりとして内分泌疾患を疑う習慣が重要である。

内分泌疾患が骨粗鬆症の原因である頻度は医療機関の種類によっても大きく異なる。大学病院などの専門的診療を担当する三次医療機関を紹介受診する骨粗鬆症患者は続発性骨粗鬆症である可能性が高いと推測される。イタリアの大学病院に紹介された骨粗鬆症患者に対するスクリーニング検査によって診断されたサブクリニカルクッシング症候群の頻度は10.8%ときわめて高率であった²²⁶⁾と報告されている。

高齢男性の性腺機能低下症の評価は、内分泌検査なしでは困難であり、海外では男性骨粗鬆症患者において血中テストステロンを測定することを推奨する論文もある²²⁷⁾。しかしながら、わが国では男性骨粗鬆症を診療する医師の大半が整形外科医もしくは

一般内科医であること、特に高齢者に対する男性性腺機能低下症の治療が一般的ではないことを考慮すると、本症の評価をスクリーニングとして求めるのは困難であろう。

まとめ

続発性骨粗鬆症や骨粗鬆症類縁疾患の鑑別診断は、原発性骨粗鬆症の正しい診断に基づいて治療を行う上で必要な過程である。鑑別の対象には重篤な疾患や早急な対応を必要とする疾患が含まれるため、必要とされる検査の感度や特異度の高低には必ずしもとらわれるべきではない。一方で、原発性骨粗鬆症の有病率がきわめて高いため、原因となりうる疾患の除外における費用対効果の検討が今後の課題である。

骨粗鬆症を疑う全ての患者において、本項で示した検査のうち、胸腰椎単純エックス線撮影、血算、生化学および一般検尿は実施することが望ましいと考えられる。その他の検査は、病歴、既往歴、すでに実施した検査データに基づいて、さらに必要とされるものを追加することが現実的であろう。

続発性骨粗鬆症が疑われた場合は、その原因疾患が治療可能であれば専門医に紹介することが望ましい。

E. 診断基準

CQ わが国における診断基準の特徴は

現行の診断基準は「原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）」（図18、巻末の付表1）⁵⁾である。この診断基準は骨量測定方法の進歩と普及を背景にして、1991年の国際骨粗鬆症会議で提唱された骨粗鬆症の定義²²⁸⁾にしたがって、わが国におけるデータをもとに日本骨代謝学会で作成され、その後改訂された2000年の診断基準を改訂したものである。近年、骨強度に対する骨密度以外の規定因子が注目され、骨質と総称されている。このことは骨粗鬆症の概念自体の変遷にもつながり、NIHによるコンセンサス会議では、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されている²⁾。

骨密度のみで骨折リスクが説明できないことは周知のことであり、骨密度とは独立した臨床的危険因子の解析は進んできた。その中で最も重要なものが既存骨折の有無である。わが国の診断基準においては、当初から骨粗鬆症性骨折の危険因子としての既存骨折に注目し、既存骨折を有する場合は骨密度カットオフ値をYAMに対するパーセンテージで10%高く設定していた。既存骨折のうち、特に椎体骨折と大腿骨近位部骨折は、骨密度で補正した上でもその

後の骨粗鬆症性骨折の発生リスクは有意に高く、これらの骨折を有する場合は骨密度測定値に関わらず、骨粗鬆症と診断することになった。また、その他の骨粗鬆症性骨折（肋骨、骨盤、上腕骨近位部、前腕骨遠位部、下腿）による骨折リスクの上昇も鑑み、これらの骨折があった場合には、従来通り骨密度がYAMの80%未満であることで診断する。

なお、骨密度はYAMとSD表記を併記することになった。

もうひとつの特徴は鑑別診断の重要性を冒頭にうたっていることである。低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患、または続発性骨粗鬆症を認めないことが診断基準を適用する前提である。

CQ わが国の診断基準における鑑別診断の位置づけは

鑑別診断は診断基準を適用する上での前提である。鑑別診断の意義としては、少なくとも3つのことが考えられる。

第1は、鑑別診断を進めることができ悪性腫瘍や内分泌疾患の発見につながり、患者の予後を左右する可能性があることである。

第2は、続発性骨粗鬆症の原因を把握し、除去す

原発性骨粗鬆症の診断は、低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患、または続発性骨粗鬆症の原因を認めないとを前提として下記の診断基準を適用して行う。

I. 脆弱性骨折^{#1}あり

1. 椎体骨折^{#2}または大腿骨近位部骨折あり
2. その他の脆弱性骨折^{#3}あり、骨密度^{#4}がYAMの80%未満

II. 脆弱性骨折^{#1}なし

- 骨密度^{#4}がYAMの70%以下または-2.5SD以下

YAM：若年成人平均値（腰椎では20～44歳、大腿骨近位部では20～29歳）

#1：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。

#2：形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

#3：その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。

#4：骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur) を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する（巻末付表1の日本人における骨密度のカットオフ値）。

付記：骨量減少（骨減少）[low bone mass(osteopenia)]：骨密度が-2.5SDより大きく-1.0SD未満の場合を骨量減少とする。

図18 原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）（文献5より引用）

表10 閉経後骨粗鬆症における5年間の椎体骨折リスクの推定値(%) (文献230より引用)

年齢	既存骨折なし (骨密度<YAMの70%)	既存骨折あり (骨密度<YAMの80%)
55～59歳	3.08	5.05
60～64歳	4.65	7.65
65～69歳	7.05	11
70～74歳	10.7	17.5
75～79歳	16.1	26.5
80～84歳	24.4	40.1

ることが、原疾患のみならず骨脆弱性の管理にも役立つことである。さらに、続発性骨粗鬆症の原因疾患が持つ骨代謝に対する影響を把握することが骨粗鬆症の治療方針決定に有用である。

第3は、骨量低下以外の機序を介して骨脆弱性を亢進させる原因になりうる疾患や病態が存在する場合には、原発性骨粗鬆症と同じ骨評価のカットオフ値をあてはめることができないことがある。その1例がステロイド性骨粗鬆症である。ステロイド薬による骨脆弱性の亢進は骨量の低下のみでは説明がつかず、同じ骨量でもステロイド薬使用者は骨折リスクが高いことが知られている。日本骨代謝学会のワーキンググループにより、ステロイド性骨粗鬆症の診断基準が定められた²²⁹⁾。

CQ 骨密度のカットオフ値は

先に述べたように、脆弱性骨折として、椎体骨折または大腿骨近位部骨折をすでに有している場合は骨密度の測定値に関わらず骨粗鬆症と診断し、その他の部位の骨折をすでに有している場合には、骨密度がYAMの80%未満を骨粗鬆症とする。脆弱性骨折がない場合にはYAMの70%以下または-2.5SD以下を骨粗鬆症と判定する。骨密度の測定部位はわが国では原則的には腰椎骨密度だが、国際的には大腿骨近位部骨密度が汎用される。この基準は男性にも適用されるが、男性や高齢者において脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨近位部骨密度とする。これらの測定が困難である場合は、橈骨、第二中手骨の骨密度を測定する。

CQ エックス線写真の位置づけと活用方法は

椎体骨折の位置、個数、変形の程度は患者の日常生活に大きく影響するため、脊椎エックス線写真は、診療上も重要な情報となる。椎体骨折は日本人にお

表11 椎体骨折を有する場合の2次骨折発生率(%) (文献23より引用)

性・年齢	既存骨折なし	既存骨折あり
女性	50歳代	0.52
	60歳代	1.24
	70歳代	2.45
	80歳代	5.61
男性	50歳代	0.25
	60歳代	0.65
	70歳代	1.28
	80歳代	2.59
		3.62
		5.97
		8.80
		14.1
		1.94
		3.15
		4.48
		6.42

いて有病率が高いのみならず、既存骨折として存在する場合はさらなる骨折リスクの増大を示す。骨量測定値のカットオフ値も、椎体骨折の有無によってYAMに対するパーセンテージで10%の差がある。痛みを伴わない形態骨折が、痛みを伴う臨床骨折の約2倍存在することから、脊椎エックス線写真による判定が重要である。

従来、骨量評価の一つの方法として、腰椎の側面エックス線写真を用いて骨粗鬆症化の評価がなされてきたが、主観的な判定であり、判定に再現性が乏しいことが指摘されていた。2012年の診断基準では骨粗鬆症化の評価は採用しないことになった。

CQ 診断基準と骨折リスクの関連は

脆弱性骨折を有しない場合の骨密度カットオフ値は、椎体圧迫骨折の有病率に関する横断的調査と発生率に関する縦断的調査のROC解析をもとに作成された。その時点における最大の感度・特異度をもつて骨粗鬆症患者をそれ以外の者と区別する方針で策定された値であり、骨折リスクの高低をもとに決められた値ではない。この診断基準に合致する閉経後女性の椎体骨折リスクを推定すると、その値は年齢依存性に上昇し、また、同じ年齢層であっても骨折部位を問わない既存骨折なしで診断された場合に比べて既存骨折がある場合のリスクが高く(表10)²³⁰⁾、その差はどの年齢層でも約1.6倍である。

このため、脆弱性骨折を有する場合には骨密度がYAMの80%未満であれば骨粗鬆症と診断するように規定されている。さらに椎体骨折や大腿骨近位部骨折を有する場合には、骨密度測定値で補正しても二次骨折のリスクが有意に高いことから(表11)²³¹⁾、これらの骨折を有する場合には骨密度測定値の結果を問わないことになった。

第Ⅲ章 骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価

骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価

CQ 骨粗鬆症による骨折の主要な危険因子は

骨粗鬆症性骨折の主要な危険因子は、女性、高齢、低骨密度、既存骨折であるが、そのほかにも多くの危険因子が知られている（表12）。年齢は、骨折発生に大きく寄与し、骨密度とは独立した骨折の危険因子である。同じ骨密度を示していても、年齢が高いほど骨折リスクは高い。骨密度が1SD低いと、男女とも、骨折リスクが1.5倍から2倍高まる^{186,231)}。大腿骨近位部骨折は大腿骨頸部骨密度で最もよく予測できるが、その他の骨密度測定部位においても、ほぼ同じ程度に骨折を予測できる。一般的には、骨粗鬆症性骨折、大腿骨近位部骨折のリスクはBMIが

低いほど高まる²³²⁾。しかし最近の報告から、BMIと骨折リスクと骨密度の関係は複雑であり、骨折部位によって影響が違うことが報告された²³³⁾。大腿骨近位部骨折については、BMIが低いほどリスクは高まり、この傾向は骨密度を補正しても変わらなかった。しかし、骨粗鬆症性骨折のリスクもBMIが低いほど上昇したが、骨密度を補正すると、肥満になるほど骨折リスクは上昇した。やせは大腿骨近位部骨折を除く下腿骨折の予防因子、肥満は上腕骨折の危険因子であり、この傾向は骨密度を補正するとより顕著となった。部位にかかわらず、既存骨折があると骨折リスクは約2倍になる^{234,235)}。特に、既存椎体骨折

表12 骨折の危険因子（メタアナリシス、システムティックレビュー（エビデンスレベルⅠ）の結果のみ表示）

危険因子	文献	成績
低骨密度	186	BMD 1SD 低下 RR 1.5 腰椎 BMD：椎体骨折 RR 2.3、大腿骨近位部 BMD：大腿骨近位部骨折 RR 2.6
	231	大腿骨頸部 BMD 1SD 低下で 65 歳男大腿骨近位部骨折 RR 2.94、65 歳女 RR 2.88
既存骨折	234	既存椎体骨折：椎体骨折 RR 4、その他の組み合せ RR 2
	235	既存骨折：すべての骨折 RR 1.86
喫煙	153	喫煙：RR 1.25
	236	喫煙：すべての骨折 RR 1.26、大腿骨近位部骨折 RR 1.39、椎体骨折 RR 1.76
飲酒	154	1 日 3 単位（1 単位：エタノール 8～10g ※）以上：骨折 RR 1.23、骨粗鬆症性骨折 RR 1.38、大腿骨近位部骨折 RR 1.68
ステロイド薬使用	237	骨粗鬆症性骨折 RR 2.63～1.71、大腿骨近位部骨折 RR 4.42～2.48
	238	GPRD：骨折 RR 1.33、大腿骨近位部骨折 RR 1.61、椎体骨折 RR 2.6、手首骨折 RR 1.09 その他：骨折 RR 1.91、大腿骨近位部骨折 RR 2.01、椎体骨折 RR 2.86、手首骨折 RR 1.13
骨折家族歴	148	親の大腿骨近位部骨折：大腿骨近位部骨折 RR 2.3 親の骨折：骨折 RR 1.17、骨粗鬆症性骨折 RR 1.18、大腿骨近位部骨折 RR 1.49
運動	152	大腿骨近位部骨折リスク 20～40% 抑制
	239	最大で 50% の抑制効果
体重、BMI	232	BMD を調整しない場合、BMI が 1 単位高いと骨粗鬆症性骨折 RR 0.93
	233	大腿骨近位部骨折では骨密度に関わらず BMI が低いと骨折リスク増加。その他の部位については、骨折部位によって影響が異なる。
カルシウム摂取	240	カルシウム補助薬：椎体骨折 RR 0.77 (0.54～1.09)、非椎体骨折 RR 0.86 (0.43～1.72)：有意ではない

BMD：骨密度、RR：相対リスク、GPRD：general practice research database

※本項目のアルコールの「単位」は英国の基準値である。

があると椎体骨折リスクは約4倍に高まる²³⁴⁾。喫煙は骨折リスクを1.3倍^{153,236)}、1日3単位(1単位:エタノール8~10g※)以上の飲酒は骨粗鬆症性骨折リスクを1.4倍、大腿骨近位部骨折リスクを1.7倍高める¹⁵⁴⁾。骨折リスクは喫煙量、飲酒量が多いほど高くなる。ステロイド薬使用の骨折に対する影響は、骨密度や既存骨折とは独立して、骨折リスクは約2.3倍になる^{237,238)}。骨折リスクは両親の大腿骨近位部骨折歴があると2.3倍、その他の骨折の家族歴があると1.2~1.5倍になる¹⁴⁸⁾。

活発な身体活動、日常生活活動は、骨粗鬆症性骨折、大腿骨近位部骨折を予防する効果があり、骨折リスクを20~40%、最大で50%抑制する効果が認められた^{152,239)}。カルシウム摂取量が少ないと低骨量の危険因子になるが、カルシウム摂取量を増やしても骨折の予防効果は小さい²⁴⁰⁾。低カルシウム摂取は、低骨量を介して骨折リスクを増大させると考えられる。

大腿骨近位部骨折は、転倒して起こることがほとんどで、転倒に関連する因子、転倒回数、全身衰弱、麻痺、筋力低下、睡眠薬服用、視力低下などが危険因子となる。ただし、転倒と骨折に関しては、今のところメタアナリシスはなされていない(レベルIV)。

CQ WHO骨折リスク評価ツール(FRAX®)とは

WHOのFRAX®(<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>)は、骨密度あるいは危険因子によって、個人の骨折絶対リスクを評価するツールである¹²⁷⁾。世界中のどの国でも、すべての臨床家が使用できるよう作成され、個人の将来10年間の骨折発生確率(%) (大腿骨近位部骨折、主要な骨粗鬆症性骨折)が算出できる。FRAX®に使われている危険因子は、年齢、性、大腿骨頸部骨密度(骨密度が測定できない場合はBMI)、既存骨折、両親の大腿骨近位部骨折歴、喫煙、飲酒、ステロイド薬使用、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症である。治療開始のカットオフ値は、各国の医療経済や医療の状況を考慮して決めるよう各国に委ねられている。

CQ FRAX®の臨床応用は

● わが国におけるガイドラインへの取り入れ方

わが国においては本ガイドラインの2011年版の改訂で、2006年版における治療開始基準に付加する形でFRAX®の内容が取り入れられた。すなわち、骨密度がYAMの70%より大きく80%未満の場合に、「FRAXの10年間の主要骨粗鬆症性骨折確率15%以上」が、治療開始基準として加えられた(V-A.c.薬物治療開始基準を参照)。ただし、75歳以上の女性では90%以上がFRAX®の骨折確率15%となるため、この基準は75歳未満を対象とする。

● 日常診療、骨粗鬆症検診におけるスクリーニング手段としての利用

危険因子のみを用いたFRAX®は、日常診療や骨粗鬆症検診におけるスクリーニングに利用できる。日常診療では、医療機関を受診している無症状の高齢者において、潜在的な骨折高リスク者を判別するスクリーニング手段として使える。また、FRAX®は多くの住民を対象にした骨粗鬆症検診に適している。しかし、現時点では骨粗鬆症性骨折の確率がどの程度であれば要精検とするのかというカットオフ値が明確になっていない。今後、適切なカットオフ値を設定することができれば、幅広く骨粗鬆症検診に利用できるであろう。また、現在行われている骨量測定と組み合わせることで、より効率のよい骨粗鬆症検診を行える可能性がある。

まとめ

骨粗鬆症性骨折の危険因子は、女性、高齢、低骨密度、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド薬使用、骨折家族歴、運動、体重、BMI、カルシウム摂取、転倒に関連する因子など多くの危険因子がある。

骨折リスク評価ツール(FRAX®)は、世界のコホート研究のメタアナリシスから得られた危険因子を用い、骨折高リスク者を判別し、治療介入の指標とするものである。現時点ではFRAX®にはいくつかの限界があるものの、簡便な方法で、骨折高リスク者を判別できる。

第IV章 骨粗鬆症の予防

A. 若年者における予防

CQ 若年者における予防の意義は

若年期における生活習慣、特に食習慣と運動習慣は成人後の生活習慣に多大な影響を及ぼすことが推測され、予防医学の観点からも若年期によりよい生活習慣を身につけることは、骨粗鬆症に限らず多くの生活習慣病予防にとって重要であり、意義がある。

骨粗鬆症においては、若年期に高い骨密度を獲得しておくと、後年になって骨密度の低下があつても、骨粗鬆症の発症や骨折閾値への到達を遅らせることができある。

CQ 高い骨密度獲得のための家族要因は

骨密度の遺伝率は40～80%といわれ、一定していないが、家族間の相関性は高い^{241,242)}とされており、遺伝の影響度は大きい^{243,244)}。しかし一方、栄養や身体活動および紫外線照射などのライフスタイルに起因する後天的因子もある²³⁰⁾。そのため、遺伝と環境の両者を併せた骨密度管理が必要である。

母子を対象としたわが国の2世代研究²⁴⁵⁾では、初経前後とも娘の骨密度は母親の骨密度と相関係数0.254および0.301と有意に相関した。また、Runyanら²⁴²⁾は母子間の腰椎骨密度の遺伝率は70%しており、2世代研究²⁴⁵⁾では初経前56%、初経後60%と近似している。

なお、母子に加え、血縁・同族関係にある祖母の骨密度も評価²⁴⁶⁾されているが、母親と祖母、娘と祖母の間に有意な相関は認められなかった。娘と祖母の骨密度およびライフスタイルの相関はほとんどなくなり、母と祖母の骨密度の相関は身長・体重の体格指標の相関よりも弱かった。

CQ 介入のための適切な時期は

骨粗鬆症の発症予防のためには若年期に可能な限り高い最大骨量（PBM）を獲得すること、閉経後に必発する骨密度低下を可能な限り抑制することが重要である²⁴⁹⁻²⁵¹⁾。骨密度は1～4歳と12～17歳の2つの時期に上昇し、思春期にスパートがみられることが報告²⁴⁷⁻²⁴⁸⁾されている。最近、日本人女性にお

ける骨密度の年齢別平均値に関する調査から、PBM獲得時期が明らかとなり、若年期におけるより効果的な介入時期が判明している。その研究²⁵⁰⁾では、12～84歳までの2,062人のボランティア女性に対して、DXAにて第2腰椎から第4腰椎の骨密度の平均値（L2～L4 BMD）を求め、分布図を得た（図19）。これにより、思春期に骨密度は高まり、およそ20歳で最大値に達し、40歳代前半までそれが持続し、閉経の前より低下することが判明した。大腿骨近位部骨密度は18歳時に最大値 $0.934 \pm 0.116 \text{ g/cm}^2$ が得られた。大腿骨近位部では腰椎に比し、20歳以降の骨密度低下率が大きいという。このデータなどから、わが国における「原発性骨粗鬆症の診断基準2012年度改訂版」では国際基準と同様、大腿骨近位部骨密度のYAM値は20～29歳とした。一方、腰椎（L2～L4）骨密度は29歳時に最大値 $1.027 \pm 0.095 \text{ g/cm}^2$ が得られたが、その99.8%が18歳時に獲得されていた。

加えて、骨代謝マーカーであるBAP、NTXの上昇は18歳にて基準値まで低下することも、18歳がPBM獲得年齢であることを支持するものであった。このことからより高いPBM獲得のためのもっとも効果的な介入時期は少なくとも18歳以前にあることが判明している。

CQ 効率のよい介入方法は

若年期の骨密度に対する栄養素の摂取量や、身体活動の介入の成果はすでに総説として報告²⁵³⁾されており、栄養素ではカルシウム摂取²⁵⁴⁻²⁵⁷⁾が、身体活動では荷重的な運動の励行が高い骨密度獲得に重要²⁵⁸⁻²⁶⁰⁾であるとされている。

最近、世界的に中高年者のビタミンD充足の指標である25(OH)Dの低値が低骨密度のみならず骨軟化症の原因ともなり、さらに転倒リスクも上昇させるため、高い骨折危険因子となるといわれている。

このビタミンD欠乏や不足は若年者でもみられ、PBMに達した若年女性（ 20.6 ± 1.4 歳）の25(OH)D値も $18.7 \pm 4.8 \text{ ng/mL}$ と充足はみられなかった²⁶¹⁾。さらに 15 ng/mL 未満ではintact PTH値は有意な高値

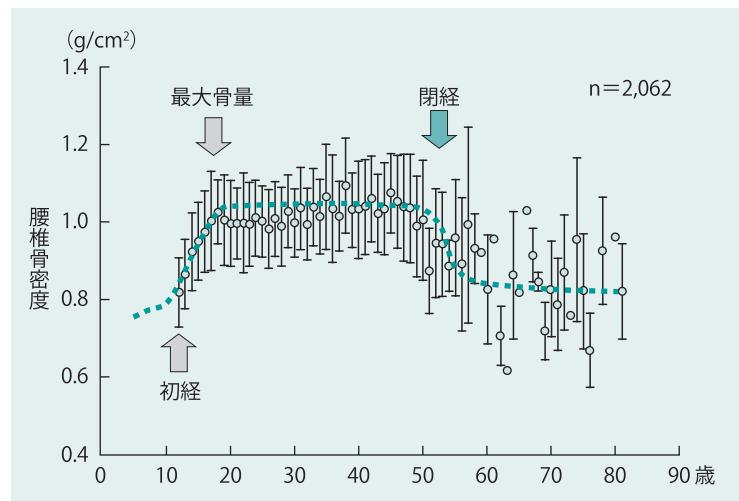


図 19 女性における腰椎骨密度の年齢分布（獲得から喪失まで）
(文献 250 より引用改変)

表 13 娘の骨密度への影響因子（文献 245 より引用）

パラメータ	estimate	p	R ²	Model R ²
(1) 初経前の娘				
娘：身長 -SD	0.287	0.001	0.199	0.34
母親：BMD-SD	0.244	0.033	0.069	
(2) 初経後の娘				
娘：初経年齢, 1year ↑	- 0.121	0.001	0.02	
娘：身長 -SD, 1SD ↑	0.177	< 0.001	0.022	0.372
娘：体重 -SD, 1SD ↑	0.351	< 0.001	0.081	
娘：運動強度最大値 moderate/light	0.283	0.045	0.015	
vigorous/moderate	0.123			
母親：BMD-SD, 1SD ↑	0.294	< 0.001	0.073	

ステップワイズ法による多変量解析。説明変数：母親の骨密度、娘の初経年齢、身長、体重、運動回数、運動時間、運動強度

となり、一方 25ng/mL 以上では腰椎骨密度は有意な高値を示した²⁶¹。若年女性における 25(OH)D 低値は高い PBM 獲得の妨げになりうる。

また最近の調査研究²⁶²から、PBM に達した女性の腰椎骨密度には BMI と過去の運動習慣、活動総エネルギーが影響を与えることが判明しているが、若年女性のやせが問題となっている中、BMI、特に体重の影響度が最も強かったことは注目される。しかし、運動習慣および身体活動が骨密度に影響を及ぼすことも明らかにされた。ここでいう過去の運動習慣とは、中学・高校時代の主としてクラブ活動で行われていたものである。運動の指標として強度と時間と頻度があるが、この調査結果ではこの 3 要素の

中で時間の因子が最も強かった。

さらに母子を対象とした 2 世代研究²⁴⁵から、初経前の娘の骨密度には母親の骨密度と自身の身長が、初経後の骨密度には母親の骨密度、自身の初経年齢、身長、体重、運動の強さが、それぞれ独立して影響することが確認された（表 13）。

まとめ

栄養が充足している場合（V -D. a. 食事指導を参照）、少なくとも 18 歳以前に強度のある運動を行うことが、骨粗鬆症の発症予防に最も効果的である（グレード B）

B. 中高年者における予防

CQ 体重管理は骨折リスクを低減するか

体重と骨折リスクに関するコホート研究は多数あり、広島の被爆生存者コホートを含む12のコホート研究のメタアナリシスによれば、ベースラインのBMIが1增加するごとに骨粗鬆性骨折の相対リスク(RR)は0.97、大腿骨近位部骨折では0.93となった。BMI 25を基準にすると、大腿骨近位部骨折のリスクはBMI 30で17%低下、BMI 20では95%上昇した²³²⁾。米国の国民健康栄養調査に参加した白人女性の追跡研究では、自身の最大体重から10%以上減った場合、大腿骨近位部骨折のRRは2以上で²⁶³⁾、この傾向はBMIが低い群(<26.2)でより明らかだった。ノルウェーの閉経後女性を追跡したHUNT研究では、11年間に体重が5%以上減った群ではその後5.8年間の前腕骨遠位端骨折のリスクが33%上昇した。前向きコホートの女性220万人年のメタアナリシスによれば、やせは大腿骨近位部骨折と骨粗鬆症性骨折のリスクを上昇させ、肥満はリスクを低下させた。骨密度を調整すると、骨粗鬆症性骨折では弱いながらも関連が逆転した。また、やせでは下腿骨折のリスクが低下し、肥満では上腕骨骨折のリスクが上昇した。やせは下腿を除く長管骨骨折のリスクを上昇させるので、頻度の低い下腿骨折を防ぐためにやせを推奨する選択肢はない。また、閉経後日本人女性の椎体骨折はBMI \geq 25群で18.5 \leq BMI<25群より64%増加していたので²⁶⁴⁾、過体重も推奨できない。

CQ 栄養指導は骨粗鬆症予防に有効か

カルシウムとビタミンDの十分な摂取が重要だが、個別栄養素の有効性は「V-D.a.食事指導」の項で評価されるので、そちらを参照されたい。本項では食事や栄養摂取の改善を指導・教育することの有効性を評価する。骨粗鬆症予防のための栄養改善教育を実施し、知識と行動が改善したとするRCT²⁶⁵⁾は多数あるが、骨密度をアウトカムにした研究はきわめて少ない。カルシウム摂取が400mg未満の閉経後女性に800mgの摂取を目指し、地域に合った実行可能な内容で、実習を含む教育を18ヵ月間継続した介入研究では、介入群で血清PTHが低下し、超音波伝播速

度が有意に上昇した²⁶⁶⁾。対象者の実情に合うよう綿密にデザインされた栄養指導を継続的に行えば、骨密度の改善に結びつくと考えられる。

CQ 運動指導は骨粗鬆症予防に有効か

身体活動の活発な者では骨粗鬆症性骨折が少ないとするコホート研究は多数あり、メタアナリシス²⁶⁷⁾も支持しているが、骨折をアウトカムとしたRCTはなく、介入時の有害事象として集計されている。骨密度を用いた研究のメタアナリシスでは、閉経者における歩行や太極拳などの軽い動的荷重運動は腰椎骨密度を有意に上昇させ、ジョギング、ダンス、ジャンプなどの強い動的荷重運動は大腿骨近位部骨密度を上昇させ、両者の組み合わせでは両部位の骨密度が上昇した²⁶⁸⁾。運動介入で骨折が増えたとする研究はないが、一般中高年者に自己管理させるには歩行運動がリスクが低く、大腿骨頸部の骨密度上昇も期待できて適切と考えられる²⁶⁹⁾。

CQ 喫煙と過度の飲酒は骨折リスクを上昇させるか

喫煙と骨折に関する19の観察研究のメタアナリシスでは、喫煙女性の大腿骨近位部骨折リスクは非喫煙者より60歳で17%、70歳で41%、80歳で71%、90歳で108%高く²⁷⁰⁾、男性でも同様の傾向だった。10コホートの男女25万人年追跡のメタアナリシスでは、喫煙者の大腿骨近位部骨折の粗RRは非喫煙者を基準として男1.82、女1.85であったのに対し、禁煙者では男1.11、女1.42となり、禁煙の有効性が示唆された²⁷¹⁾。禁煙による骨折リスクの低減効果を検証した介入研究はなかった。

飲酒に関する3コホート研究のメタアナリシスでは、1日のエタノール摂取24g以上の男女で骨粗鬆症性骨折リスクが38%上昇、大腿骨近位部骨折は68%上昇した¹⁵⁴⁾。別のコホート研究では、男では体重36～59gで多変量調整RR 1.66、60～119gで1.95、120g以上で5.47、女性では体重24～35gで1.44だった²⁷²⁾。広島の被爆生存者コホートでは、飲酒量は不明だが、習慣的飲酒者の大腿骨近位部骨折リスクは

表14 中高年者における予防

指導内容	文献	試験デザイン 対象者	方法	結果変数	結果の概要	エビデンスレベル
体重	232	MA 地域ベースの 12 コホート研究の男女 25 万人年	ベースライン時の BMI の 1 増加毎の骨折の年 齢, 性, BMD 調整 RR	OpFx, HipFx	OPFx の RR は 0.97 (95% CI 0.96, 0.98), HipFx の RR は 0.93 (0.91, 0.94)。BMI 25 を基準に BMI 20 の HipFx の RR 1.95 (1.71, 2.22), BMI 30 で 0.83 (0.69, 0.99)。BMD を調整すると ns。有意な男女差なし。	IV a
	263	コホート研究 白人 閉経女性 2,180 人 (50 ~ 74 歳)	22 年追跡。ベースライ ン時の体重と自己最大 体重の差毎に骨折の多 変量調整 HR	HipFx	10%以上減少群の HR は, 50 ~ 64 歳で 2.54 (95% CI 1.10, 5.86), 65 ~ 74 歳で 2.04 (1.37, 3.04)。最 大体重時の BMI が最小の群 (<26.2) で HR は 2.37 (1.32, 4.27)。他群は ns。	IV a
	264	コホート研究 日本人閉経女性 1,614 人 (50 歳以上)	6.7 年追跡。ベースライ ン時 BMI <18.5, 18.5 ≤ BMI <25, 25 ≤ BMI の 骨折の多変量調整率比	椎体骨折 と長管骨 骨折	25 ≤ BMI を基準にし, BMI <18.5 の椎体骨折の率 比は 0.42 (0.32, 0.63), 長管骨骨折では 1.51 (0.82, 2.77)。18.5 ≤ BMI <25 を基準に 25 ≤ BMI の椎体 骨折の率比を計算すると 1.64 (1.35, 2)。	IV a
栄養	266	NRCT 類似 2 地区の Ca 摂取 1 日 400mg 未満の閉経者 140 人。	1 地区にカルシウム 1 日 800mg を目標に, 食材 紹介, メニュー, 調理 実習, 食事記録, 班討 論を 18 カ月実施。	PTH, SOS, カルシウム 摂取量の 変化	カルシウム摂取量は対照群で不变。介入群で 600mg を超え, 18 カ月持続。PTH は介入群で有意 に低下し, SOS は有意に高値。	III
運動	268	SR と MA 閉経者での運動 を評価した RCT43 件。	固定効果モデルによる BMD 変化の対照群から の平均差 (%)	腰椎, 大 腿骨近位 部 BMD	軽い動的荷重負荷運動で腰椎 BMD の差は 0.87% (95% CI 0.26, 1.48), 大腿骨頸部は -1.20% (95% CI -4.45, 2.05)。強い動的荷重負荷運動では腰椎で -1.20% (-4.45, 2.05), 大腿骨頸部で 1.55% (1.41 to 1.69)。両者の組み合わせでは, それぞれ 3.22% (1.80, 4.64), 0.45% (0.08 to 0.82)。	I
	269	SR と MA 閉経者での歩行を 評価した 5RCT と 3NRCT	BMDZ スコアの WMD	腰椎, 大 腿骨近位 部 BMD	腰椎 BMD (7 件) の WMD は ns も, 大腿骨頸部 (5 件) では 0.012[g/cm ²] (95% CI -0.001 ~ 0.026)。	I
喫煙	271	MA 10 コホート研究の 男女 25 万人年。	非喫煙者に対する現喫 煙者と禁煙者の性別, 年齢, BMD 調整 RR	OpFx, HipFx	喫煙者の OPFx の粗 RR は男 1.53 (95% CI 1.27, 1.83), 女 1.20 (1.06, 1.35), HipFx で男 1.82 (1.34, 2.49), 女 1.85 (1.46, 2.34)。BMD 調整 RR はやや低下。禁 煙者の HipFx の粗 RR は男 1.11 (ns), 女 1.42 (1.18, 1.72)。	IV a
飲酒	272	コホート研究 3 コホート研究の 男 17868 人, 女 13917 人	ベースラインの飲酒量 をエタノール 12g を 1 杯とし評価。年齢, コ ホート調整 RR	HipFx	男では 3 ~ 5 杯で調整 RR 1.66 (95% CI 1.02, 2.70), 6 ~ 9 杯で 1.95, 10 杯以上で 5.47。女性では 2 ~ 3 杯で 1.44 (1.03, 2.03)。	IV a

MA: メタアナリシス SR: システマティックレビュー NRCT: 非無作為割り付け比較試験 SOS: 踵骨超音波伝播速度 WMD: 重み付き平均差 ns: 有意差なし OPFx: 骨粗鬆症性骨折 HipFx: 大腿骨近位部骨折

そうでない者の 1.91 倍だった²⁷³⁾。なお, 13 の観察研究のメタアナリシスでは 1 日 14g 未満の飲酒では大腿骨近位部骨折のリスクが有意に低下し, 28g 以上で有意に上昇した²⁷⁴⁾。

評価と推奨

体重管理 低 BMI 者の骨折リスクは男女とも高く, 体重が減少するとリスクは高くなる (IV a)。中高年男女には, 適正体重の維持とやせの防止を推奨する。
(グレード B)

栄養指導 指導で知識は増加し, 行動は予防指向とな

る (III) ので栄養指導は推奨されるが (グレード B), 骨密度を上昇させるには濃厚で継続的な介入が必要である (グレード C)。

運動 専門家が管理する複数の種類を組み合わせた運動は骨密度を上昇させ (I), 自己管理による歩行運動も有効である (I)。一般中高年者には, 歩行を中心とした運動の日常的実施を推奨する (グレード B)。
喫煙と飲酒 喫煙者と常習的飲酒者の骨折リスクは男女とも高い (IV a)。喫煙を始めないこと, 禁煙, 飲酒はエタノール量で 1 日 24g 未満とすることを推奨する (グレード B)。

C. 転倒リスク評価と転倒予防

CQ 転倒の危険因子は何か

転倒の危険因子に関しては、これまでの国内外の数多くの探索的研究から50以上の危険因子が抽出されている。それらのうち、最大公約数的に得られている因子として、①転倒の既往、②歩行能力（あるいは脚運動能力）の低下、③特定薬物の服用などをあげることができる。

北米での約6万6000例の閉経後女性を6年以上追跡したコホート研究²⁷⁵⁾では、観察期間中に38.2%が転倒を経験しており、多数の危険因子の分析から得られた、有意かつ高いオッズ比（OR > 2.0 および OR > 1.3）、および1未満のオッズ比を示す因子は表15のとおりであった。

CQ 血清ビタミンD濃度は転倒に関連するか

高齢者において血清25(OH)D濃度が不足すると、転倒しやすくなることが報告されている。このことはBischoff-Ferrariら（2004）による5つの臨床試験のメタアナリシスの結果、天然型あるいは活性型いずれのビタミンD投与群でも、非投与の対照群に比べて転倒発生率が2割程度低下することを明らかにした報告によっても支持される²⁷⁶⁾（図20）。このような血清ビタミンD濃度と転倒、あるいはビタミンD投与による転倒の減少などの知見が集積され、わが国においても地域高齢者を対象とした比較的大規模な調査によって確認されている²⁷⁷⁾。

さらに血清25(OH)D濃度の四分位で男女別に比較すると、その最低位に含まれる者はそれ以外の分位に含まれる者に比べて、男女ともに筋力（握力）および開眼片脚起立時間が有意に短く、また女性においては転倒経験割合が有意に高く転倒回数が有意に多いことが明らかとなった。

最後に「最近1年間の転倒経験」を目的変数として、年齢、歩行速度、血清アルブミン濃度そして血清25(OH)D濃度を説明変数とする多重ロジスティック回帰モデルでの分析を行った結果が表16である。女性における血清25(OH)D濃度のオッズ比は0.97（p < 0.01）であり、これは1ng/mLの上昇が3%の転倒リスクの低下をもたらす可能性を示唆している。

CQ 転倒予防の方法はどのようなものがあるか

国内外で報告されている転倒予防目的の介入方法には、①運動介入（筋力増強訓練、バランス訓練、歩行訓練、柔軟訓練など）、②運動以外の介入（服薬指導、食事指導、環境準備、行動変容のための教育

表15 有意なオッズ比の転倒危険因子（文献275より引用）

有意なオッズ比（OR）	危険因子
OR > 2.0	過去1年間の転倒歴（2.67）
OR > 1.3	80歳以上（1.53） うつの既往（1.43） 脳卒中の既往（1.39） 教育歴12年以下（0.69）
OR < 1.0	



図20 ビタミンD投与による、転倒リスクの低下（文献276より引用改変）

表16 転倒に関する要因についての多重ロジスティック回帰モデルによる分析（文献277より引用）

危険因子	性別	OR	95% CI	p
年齢	男性	1.02	0.95～1.10	NS
	女性	1.02	0.99～1.06	NS
通常歩行速度	男性	0.87	0.77～0.97	0.015
	女性	0.92	0.88～0.97	0.001
血清アルブミン	男性	1.69	0.45～6.33	NS
	女性	1.60	0.88～2.90	NS
血清25(OH)D	男性	1.00	0.95～1.06	NS
	女性	0.97	0.94～0.99	0.01

など）、③多角的介入（運動・運動以外の介入に加えて、身体・知的機能、環境、医学的評価に基づいた対策）などがある。表17は高齢者の転倒予防に関するRCTに対するメタアナリシスの結果である²⁷⁸⁾。このメタアナリシスは、1994年以降に実施された転倒予防に関するRCTのなかで適切な分析に値する44の論文を用いて再分析を行い、さらに95%信頼区間の幅による重み付け（寄与率）を算出したものである（したがって44論文の合計寄与率が100%となっている）。わが国からは2論文^{115,279)}が引用されている。結果的には、表に示されるように介入期間中に50時間を超えるような高強度の運動介入でかつウォーキングを含めないバランス訓練を含むプログラムが最も転倒予防に有効であった（RR=0.58, 95% CI:0.48～0.69, p < 0.001）。さらに最近のシステムティックレビューにおいても運動介入の転倒予防効果についての論文が蓄積されている²⁸⁰⁻²⁸²⁾。特にChoiらは、最近10年間に実施された少なくとも5ヵ月以上の追跡を有する17のRCTに関するメタ感度分析により、全体でのリスク比は9%の減少であったが、多角的な介入研究（15試験）では10%減、地域介入研究（14試験）では9%減、さらに（特に追跡期間中の介入を実施していない）介入期間限定の介入研究（8試験）においては12%減となったことを報告している²⁸²⁾。

CQ 転倒予防は骨折予防となるか

転倒予防がその最大目的である骨折予防、特に大腿骨近位部骨折の予防に有効か否かについては、明確な科学的根拠に乏しい。国内外の十分かつ適切な被験者を有するRCTにおける転倒予防の成果から、運動介入などは明らかに転倒発生率を低下させていくが、それが骨折予防に対しても有効とした研究は少ない。これほどまでの普遍化された転倒予防対策が、必ずしも大腿骨近位部骨折予防に結びつかない理由としては、「転倒・大腿骨近位部骨折ハイリスク

表17 転倒に対する運動介入の効果（文献278より引用）

プログラム	プールされた調整済リスク比（95%信頼区間）	
	バランス訓練あり	バランス訓練なし
高強度 Ex +ウォーキング	0.76 (0.66～0.88)	0.96 (0.80～1.16)
高強度 Exのみ	0.58 (0.48～0.69)	0.73 (0.60～0.88)
低強度 Ex +ウォーキング	0.95 (0.78～1.16)	1.20 (1.00～1.44)
低強度 Exのみ	0.72 (0.60～0.87)	0.91 (0.79～1.05)

高齢者」を適切に選択していないことが最大の原因と考えられる。例えば、わが国の現在の転倒予防対策では、高齢者人口1万人あたり年間25例の骨折発生予測に対し、現実の対応策を考慮すると推計上最大6例（24%）の予防が可能である。しかし実際の市町村（自治体）の年間での事業規模や対象者数からみて、大腿骨近位部骨折の現実的予防可能性は現状では0.8～2.4%（25例中0.2～0.6例）程度と推定される²⁸³⁾。

CQ ヒッププロテクターに骨折予防効果はあるか

治療用装具であるヒッププロテクター（HP）は転倒骨折リスクの高い集団の大腿骨近位部骨折の予防に有効である。1993～2008年にHPの骨折予防効果に関するRCTが16件報告されている。それらのうち2004年までの14報告に関しては一定基準で採択して合成解析を行うシステムティックレビューが報告されている²⁸⁴⁾。その結果、介護施設生活者では大腿骨近位部骨折リスクが25%程度低下し、有効と考えられているが、在宅高齢者での有効性はコンプライアンスの低さもあり、否定的である。最近のKoikeらによるわが国でのRCTでは、転倒既往者やBMIが19以下のやせ型高齢者など骨折リスクのきわめて高い対象者に限ると、HPにより大腿骨近位部骨折のリスクが63%低下し、介護施設入居高齢者で特に骨折リスクの高い例にHPは有効であると報告している²⁸⁵⁾。

評価と推奨

現段階で推奨されている転倒予防の有効な方法は、運動を含む多角的介入（グレードA）、ビタミンD投与（グレードA）である。転倒による骨折予防に関しては、ヒッププロテクターは施設入居高齢者に有効である（グレードA）。

D. 骨粗鬆症検診

CQ 年代ごとの骨粗鬆症検診の意義と目的は

骨粗鬆症は加齢、性、家族歴などの除去できない危険因子と、運動習慣、食事摂取などに関する改善可能な因子により発症する慢性疾患である。骨粗鬆症を予防するには除去可能な危険因子を早期に取り除くことが必要である。成長期は骨量が増加する時期であり、偏りなく栄養素を摂取し、適度な運動を行うことが重要である（一次予防）。中年期には骨量のさらなる増加は期待できないが、骨粗鬆症およびその予備群を発見するために検診（図21）¹⁴⁵を行い、予備群には食事指導、運動指導などを行う。骨粗鬆症例であれば早期介入を検討する（二次予防）。閉経後の女性や高齢の男性で骨粗鬆症と診断された場合には、骨粗鬆症の合併症である骨折を防ぐため、転倒予防、薬物治療などの介入を行うことは三次予防と位置づけられる。

CQ 骨粗鬆症検診における骨量測定は予防や治療の対象を抽出するのに有効か

骨粗鬆症検診の目的は、無症状の段階で骨粗鬆症およびその予備群を発見し、早期に介入することである。骨粗鬆症の予備群を発見するためには原発性骨粗鬆症の診断基準による「骨量減少」に相当する者を見出すことが必要であり、骨粗鬆症のスクリーニングにおける骨量測定の有用性も報告されている²⁹³。そのため骨粗鬆症検診ではスクリーニングを目的とする骨量測定が欠かせない。

骨粗鬆症検診における骨量測定値の判定基準と、骨粗鬆症の診断基準との関連を図に示す（図22）。わが国で行われている骨粗鬆症検診では、医療面接と骨量測定の結果から「要精検」、「要指導」、「異常なし」に判定することになっており¹⁴⁵、「骨粗鬆症」の診断を行っているのではない（図21）。また、骨粗鬆症の診断基準では骨密度がYAMの70%以下ま

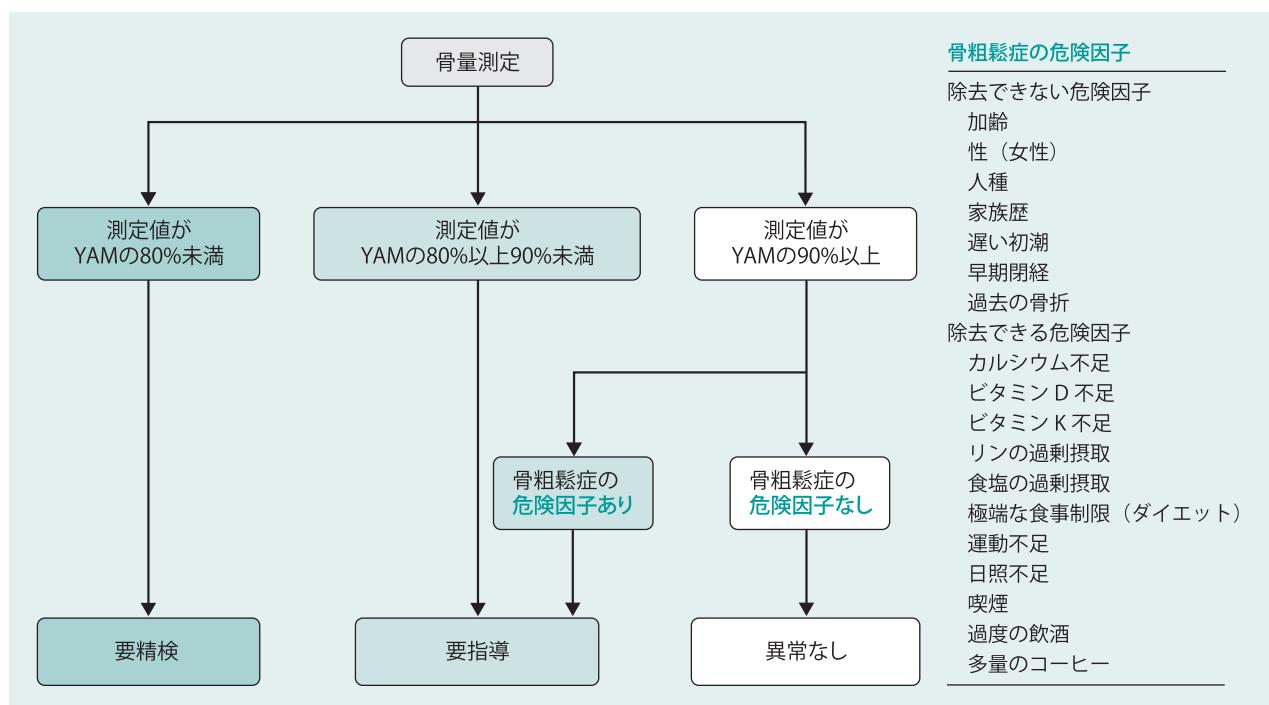


図21 骨粗鬆症検診における判定基準と危険因子（文献145より引用）

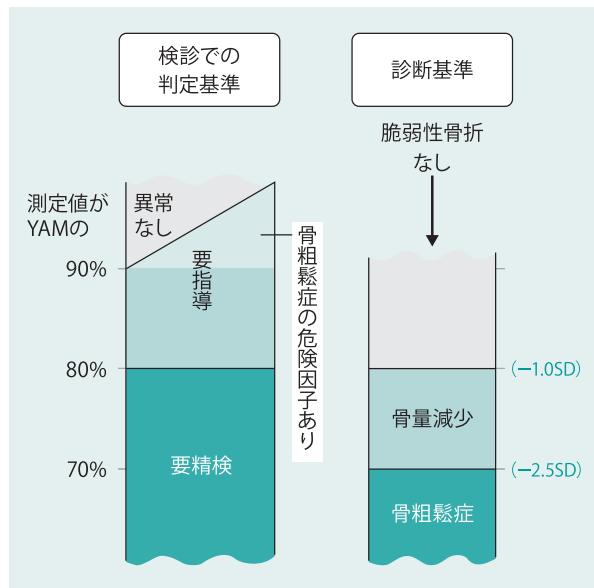


図 22 検診における判定基準と原発性骨粗鬆症の診断基準との関係（文献 145 より引用改変）

たは $-2.5SD$ 以下を「骨粗鬆症」としているのに対し、骨粗鬆症検診では骨量測定値が YAM の 80% 未満を「要精検」としている（図 22）¹⁴⁵。しかしながら、骨粗鬆症検診で「要精検」とされても、医療機関では「骨粗鬆症」と診断されない例もある。

骨密度測定の結果、骨粗鬆症とされた群の骨折率は骨量減少とされた群より高いが、骨量減少とされた群の絶対数が骨粗鬆症とされた群より多いことから、骨折発生数は骨量減少とされた群の方が多いことが報告されている²⁸⁶。骨粗鬆症検診では骨折の発生する可能性が高い者をスクリーニングすることを目的としていることや、骨量測定部位として末梢骨が汎用されることをふまえて、骨量測定の結果が YAM の 80% 未満を「要精検」としている。

CQ 骨粗鬆症検診の判定基準と骨粗鬆症の診断基準の違いは

健康増進法に基づく骨粗鬆症検診では、骨量測定値が YAM の 80% 未満を「要精検」、YAM の 80% 以上 90% 未満、もしくは、90% 以上で骨粗鬆症の危険因子がある場合を「要指導」、YAM の 90% 以上で危険因子がない場合を「異常なし」としている。骨粗鬆症の診断基準では脆弱性骨折なしで骨密度が YAM の 70% 未満または $-2.5SD$ 以下を骨粗鬆症、 $-2.5SD$ より大きく、 $-1.0SD$ 未満を骨量減少としている（図 22）¹⁴⁵。なお、骨粗鬆症の診断基準においては、既存骨折の有無と種類が診断の過程で問われているが、健康増進法に基づく骨粗鬆症検診に関する実施要項

には既存骨折については記載されていない。二次骨折予防の重要性を鑑み、既存骨折の有無を医療面接での質問に入れることや、身長の低下など椎体骨折のスクリーニングに役立つ項目を検診項目に取り入れることも必要であろう。

骨粗鬆症の診断と治療方針の決定は骨量測定値のみではなく、胸腰椎のエックス線撮影、血液・尿検査なども行った上で総合的に行われている。健康増進法に基づく骨粗鬆症検診は骨粗鬆症の診断ではなく、このような診断のプロセスを適用すべき集団を特定するためのスクリーニングとしてとらえるべきである。

CQ 骨粗鬆症検診に適した骨量測定法は

骨粗鬆症の診断における骨量測定は軀幹骨を測定する DXA がゴールデンスタンダードとされている。一方、骨粗鬆症検診では一般住民を対象に骨量測定を行うため、骨量測定機器は安価であること、測定を行うのに特殊な施設を必要としないこと、被験者が放射線を被曝しないことなどが望まれる。保健所・保健センター、市町村役場などの骨粗鬆症検診を行う施設に設置されている骨量測定機器は、その 70% が踵骨を測定する機器であり²⁸⁷、実際に骨粗鬆症検診に用いられている骨量測定部位としては踵骨と橈骨が大半である²⁸⁸。

要介護状態と DXA による橈骨遠位端の骨密度には関連性が認められなかったが、QUIS による踵骨の SOS とは有意な関連性が認められ、3 分割した最低位の群では、最高位の群に対して要介護サービス受給の危険性が 2.55 倍高くなっていたとの報告がある²⁸⁹。また、QUIS が日本人男女の非椎体骨折を予測できること²⁹⁰、男性の大腿骨骨折および非椎体骨折が予測できることも報告されている²⁹¹。70 歳以上の女性、約 1 万 3000 例を前向きに 3.2 年間観察した結果、307 例の大腿骨近位部骨折を認め、QUIS による踵骨の stiffness index (SI)、BMI、既存骨折、椅子からの立ち上がり障害、転倒歴、現在の喫煙、糖尿病が大腿骨近位部骨折を予測したとの報告もある²⁹²。また、SI とこれらの危険因子を組み合わせると予測能力が上がるため、この組み合わせが有望であるとしている。このように、QUIS は骨折リスクの評価には有効性を発揮するものの、診断基準に合致する骨粗鬆症そのもののスクリーニングには不十分である可能性がある。

一方、骨粗鬆症検診が医療機関で行われる場合、橈骨か中手骨の骨密度測定も行われる。なお、骨粗鬆症検診に FRAX[®] を用いる場合の考え方については、「III 骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価」の項を参照。

第V章 骨粗鬆症の治療

A. 治療の目的と薬物治療開始基準

a. 骨粗鬆症治療の全体像と治療の目的

CQ 骨粗鬆症治療の目的と骨格の健康維持との関係は

骨粗鬆症の予防と治療の目的は骨折を予防し骨格の健康を保って、生活機能とQOLを維持することである。

骨格は骨とそれを連結する関節からなる構造体である。骨強度が低下し、骨折危険性が増大しただけでは、臨床症状は生じない。骨粗鬆症は合併症である骨折による疼痛や身体支持機能の低下、それに引き続く運動機能障害による生活機能障害が問題である。さらに骨格で保護されている身体諸臓器の機能障害も生じる。筋肉は骨に起始部と終止部を有し関節を越えて運動に関与することから、骨格の健康は身体の健全な形態と運動性を保障し、人間が人間らしく生きるために必須の要素である。骨粗鬆症治療は骨の健康維持を通じて、骨格全体の健康維持に中心的な役割を果たす。

CQ 骨格の健康とQOLとの関係は

骨格の健康とは、形態と運動機能の面で個人の身体能力が十分に発揮される状態のことであり、QOLを維持するために不可欠である。QOLは身体の痛み、身体運動機能、活力、日常の身体的役割機能、精神的役割機能、社会生活機能、全体的健康度、心の健康など多項目の指標を総合して評価される。

骨折を有していない骨粗鬆症例でもQOLが有意に低いとする報告があるが^{294,295}、骨脆弱化のみで、骨折を発症していない骨粗鬆症例でのQOL低下は限定的である。これに対して骨粗鬆症による骨折とその結果として生じる骨格の変形などの身体障害は、痛みだけでなく、運動機能低下、精神的負担、社会参加や幸福感の減少などを生じ、QOLに大きく影響する。QOLは年齢と独立して既存椎体骨折数に応じて低下することが知られている^{138,296}。さらに、骨粗鬆症による骨折の変形治癒が、疼痛とは関係なく、骨格の障害としてQOLを低下させることも明らかになってきた。たとえば、Masunariら²⁹⁷が57歳以上101歳未満の男女2,021例についてQOLの評価を行ったところ、397例に椎体骨折を認め、1958年以

來の身長データでは、平均で男性2.2cm、女性3.9cmの身長低下があった。そこで、QOLに対する椎体骨折と身長低下の影響を検討したところ、最大身長から4cm以上の身長低下と椎体骨折の存在とは、どちらも独立にQOLの低下に関連していた。身長低下という形態の変化が骨折による変形とは無関係にQOLに影響することを示す事実と考えてよい。

骨粗鬆症によって新たに生じた骨折のQOLに対する影響が、骨折後の時間経過とともに変化することを示すデータもある。Haginoら²⁹⁸は、大腿骨近位部骨折37例、椎体骨折35例、橈骨骨折50例について骨折前後のQOLを縦断的に調査したところ、骨折3ヵ月後で大腿骨近位部骨折では35%、椎体骨折では24%、橈骨骨折では18%のQOL低下があり、6ヵ月後では、それぞれ37%、28%，13%の低下があつた。骨折後1年でもそれぞれ36%，16%，12%の低下があり、特に大腿骨近位部骨折によるQOL低下は1年後でも有意であった。骨折後のQOLの低下が骨折後長期に継続するという事実は、骨折後に筋骨格系全体の機能とともに全身の機能が低下してQOLが阻害されていることを示唆している。骨格の健康がQOL維持に重要な役割を果たしていることを示す証拠である。

CQ 骨格の健康と加齢に伴い増加する全身性疾患との関係は

加齢とともに骨格の健康を阻害する要因は増加する。運動器疾患として骨粗鬆症、変形性関節症、変形性脊椎症、腰部脊柱管狭窄症、頸椎症性脊髄症などがあり、これらの運動器疾患は互いに関連・共存してロコモティブシンドロームの原因となる。骨、軟骨、韌帯、筋肉などの骨格を形成する組織の加齢に伴う変性、力学的負荷による微細損傷の集積とそれに対する生体の反応などが、局所的および全身的に複雑に関連しているものと思われる。骨格系以外の全身疾患および全身の代謝の変化が、加齢に伴い骨格の健康障害を生じさせる。閉経による女性ホルモンの消退が、骨吸収を亢進させ、骨粗鬆症の誘因の1つとなっている。女性ホルモンの減少が関節痛

の誘因となっているという指摘も古くからあり²⁹⁹⁾、最近では、乳癌の症例において女性ホルモンの合成を阻害するアロマターゼ阻害薬を使用することで、関節痛の頻度が上昇する事実も示されている^{300,301)}。加齢に伴う女性ホルモンの減少が、骨格の健康を阻害する方向に作用することは明らかである。

近年、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満などの生活習慣病およびこれらの病態が重層して出現するメタボリックシンドロームと、骨脆弱性との関連が指摘されている。特に2型糖尿病では、骨密度は保たれているにもかかわらず骨折リスクが上昇しているという報告が増加している³⁰²⁾。また、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎臓病(CKD)なども、骨折リスクを上昇させる可能性が指摘されている。これらの加齢に伴い増加する全身性の代謝異常に起因する疾患では、骨ミネラルの減少だけでなくコラーゲン代謝異常による骨基質の脆弱化が病因になっているものと考えてよい。

CQ 骨粗鬆症治療と骨折の予防との関係は

骨粗鬆症治療は骨折の予防が目的であり、中でも生活機能やQOLの悪化を引き起こす大腿骨近位部骨折、椎体骨折の予防がその中心に位置づけられる。治療の対象は骨折リスクが高い例であり、これは骨折リスクの低減が必要であると同時に、治療効率が良好な例であるためである。骨粗鬆症によって増大した骨折リスクを低下させ健全な骨格を維持すると

いう目的の達成には薬物治療が中心となるが、栄養、運動などを含め、骨強度を維持・増大させる生活習慣を確立するとともに、転倒など骨強度低下に依存しない骨折危険因子を回避する生活習慣をすすめる必要である。

近年の薬物療法の進歩によって骨粗鬆症の骨折リスクを低下させることが可能となり、ビスホスホネート、抗RANKL抗体薬、SERMなどの骨吸収抑制薬が、骨折リスクの増大した状態を是正することは明らかである。しかし、その効果は、あくまでも骨強度低下の進行により増大する骨折リスクを部分的に抑制しているにすぎない。また、転倒頻度の上昇、座位からの起立困難、母親の骨折歴、喫煙習慣など、骨強度との直接の関連性が明らかでない骨折危険因子によって骨折リスクが増大した例では、骨吸収抑制薬は骨折抑制効果を発揮していない³⁰³⁾。骨形成促進薬も骨折リスク低減をもたらすが、使用期間に制限があるため長期的な治療効果を得ることはできない。したがって現状の骨粗鬆症治療薬に期待できる効果の限界、すなわち「骨粗鬆症の薬物治療は、あくまでも、骨強度の低下により骨折リスクが増大していることが明らかな例において、そのリスクをせいぜい3～5割低下させるにすぎない」ことを理解することが必要である。それに加え、わが国では骨折リスクが高い大腿骨近位部骨折例に対する薬物療法の実施率は20%に満たないのが現状であり³⁰⁴⁾、その改善が喫緊の課題である。

A. 治療の目的と薬物治療開始基準

b. 骨粗鬆症における骨折

(1) 大腿骨近位部骨折

CQ 大腿骨近位部骨折にはどのような骨折が含まれるか

大腿骨近位部骨折とは通常、高齢者の hip fracture を意味しており、大腿骨近位部の骨折 (fractures of the proximal part of the femur) とは異なっている。高齢者に発生する大腿骨近位部骨折に含まれる骨折には、近位より、大腿骨頭軟骨下骨折 (subchondral insufficiency fracture of the femoral head) 大腿骨頸部骨折 (femoral neck fracture), 大腿骨頸基部骨折 (basal neck fracture), 大腿骨転子部骨折 (trochanteric fracture) 大腿骨転子下骨折 (subtrochanteric fracture) となる。

骨折の部位によって手術適応や手術法が異なること、また、予後が大きく異なることなどのため、骨折自体の治療という観点では骨頭軟骨下骨折、頸部骨折、頸基部骨折、大腿骨転子部骨折、転子下骨折を明確に分ける必要があると報告されている。しかし、骨頭軟骨下骨折はきわめて稀であること、頸基部骨折は診断が難しいため、頸部骨折あるいは転子部骨折のいずれかに含まれて分類されることが多いこと、転子部骨折と転子下骨折の区別は明確でなく、同一症例が転子部骨折に分類されたり転子下骨折に分類されたりすることなどのため、疫学的な調査では、大腿骨近位部骨折を頸部骨折と転子部骨折と大きく 2 つに分けて報告されることが多いのが現状である ^{305,306}。

CQ 大腿骨近位部骨折はどのように評価するか
(診断はどのように行うか)

大腿骨近位部骨折のほとんどは転倒により発生する。まれに転倒歴がなく疲労骨折として発生することがある。最近徐々に増加しているのは、寝たきり患者の介護の際発生する「おむつ交換骨折」である。

大腿骨近位部骨折が疑われた場合は股関節のエックス線前後像と軸写像の 2 方向を撮影する。大腿骨頸部には前捻が存在するため、大腿骨頸部の正前後像を得るには軽度の内旋位で撮影する必要がある。次の CQ で述べるごとく、骨折があると股関節は外旋していることが多く内旋すると疼痛があるため、正確な 2 方向撮影をすることは困難が伴う。それでも正しい診断には正確な撮影が欠かせない。エックス線で診断ができない骨折を不

顕性骨折 (occult fracture) と呼ぶ。大腿骨近位部骨折のうち頸部骨折は不顕性骨折であっても正確に診断する必要がある。不顕性骨折の診断には MRI あるいは骨シンチグラフィが必要であるが、骨シンチグラフィ発症後 72 時間経過しないと診断できない ^{305,306}。

CQ 大腿骨近位部骨折の臨床症状はどのようなものか

大腿骨頭軟骨下骨折では歩行時の疼痛を訴える。これ以外のほとんどの大腿骨近位部骨折は、「転倒し股関節部の強い疼痛があり歩行できなくなった」と訴える。股関節には圧痛があり、自動運動を行うことはできないことが多い。股関節は外旋位をとることが多い。症例によっては屈曲位をとることもある。他動的に動かすと強い疼痛がある。しかし、不完全骨折では疼痛はあるものの歩行できる場合もある。その場合でも圧痛は存在し、他動的な運動特に内旋を強制すると疼痛を訴える。歩行できることが大腿骨近位部骨折を否定することにはならない ³⁰⁶。

CQ 大腿骨近位部骨折の治療はどのようなものか

● 大腿骨頭軟骨下骨折

杖使用を勧めるなど荷重歩行を制限して経過観察を行う。疼痛が持続する場合は、人工骨頭置換術や人工股関節全置換術などの手術を勧める。テリパラチドが有効とする報告があるが、高いエビデンスのある報告ではない。

● 大腿骨頸部骨折

原則として保存療法の適応はない。転位の小さな骨折 (Garden stage I, II) : 非転位型は骨癒合を目的に内固定することが勧められ、転位の大きな骨折 (Garden stage III, IV) : 転位型では比較的若い症例では内固定することもあるが、多くは人工骨頭置換術が行われている。エックス線像で診断できない不顕性骨折 (occult fracture) でも内固定するのがよい。C-CHSR (cannulated cancellous hip screw) などと呼ばれる中腔スクリューを経皮的あるいは小切開で 3 本刺入する方法、ハンソンビン R を 2 本刺入する方法、CHS (compression hip screw) を使用する方法などがある。術後リハビリは、内固定術では術後しばらくは荷重制限することが多く、人

人工骨頭置換術では荷重制限は必要ない^{305,306)}。

● 大腿骨頸基部骨折

ごく近年では頸基部骨折は頸部骨折あるいは転子部骨折とは違うことが認識されつつある。しかし、頸基部骨折の診断基準は確立しておらず、したがって標準的な手術法はない。多くの頸基部骨折は転子部骨折と分類されることが多く、転子部骨折に準じた内固定術が行われている。しかし、転子部骨折より内固定術の術後成績が大きく劣ることが報告されているため、骨折の治療のためにには頸基部骨折と転子部骨折を区別することは重要で、症例によっては人工骨頭置換術の適応があるとされている³⁰⁵⁻³⁰⁷⁾。

● 大腿骨転子部骨折

不完全骨折では保存療法が可能である。管理された部分荷重歩行で骨癒合が得られる。完全骨折では通常内固定術が行われ、人工骨頭置換術の適応はきわめて稀である。内固定法として、short femoral nail, CHS, エンダー釘などが使われる。術後リハビリは、疼痛が許容範囲内であれば早期よりほぼ全荷重歩行を許可することが多い。それでもほとんどの症例は骨癒合が得られる^{305,306)}。

● 大腿骨転子下骨折

同一症例が転子下骨折に分類されたり転子部骨折に分類されたりすることもあり、両者はオーバーラップしている。厳密な分類での転子下骨折は転子部骨折より手術侵襲が大きく、また骨癒合が不良である。すべての症例が原則として手術の適応である。short femoral nailあるいは髓内釘、まれにはplateで手術される。骨癒合が得られず、再手術の対象となることもある^{305,306)}。

CQ 大腿骨近位部骨折の予後はどのようなものか

● 生命予後

わが国の大腿骨近位部骨折の生命予後に関する多くの報告は、おおよそ年間10%強の患者が死亡していくとしている。最も大規模な研究である日本整形外科学会の骨粗鬆症委員会からの報告では1年後の死亡率は10.1%だった¹³⁰⁾。わが国と米国の医療体制の違いによる比較研究では、手術後の入院期間の中央値は、日本で34日、米国で5日であった。生存率はわが国では89.5%、米国では77.2%だった³⁰⁸⁾。他の国々と比較して、わが国では入院期間が長く、死亡率は低いことが知られている。

● 機能予後

わが国の650例の患者の連続したコホート研究では、歩行能力は術後6カ月で約半数は骨折前レベルまで回復し、これらの比率は、次の6カ月では少しか変化しなかった。大腿骨近位部骨折後の歩行能力は、手術後6カ月以内に決定すると考えられる。骨折前の歩行能力のいかんに関わらず、退院時に一本杖歩行が達成できるようになった症例はその後も経過がよいが、6カ月の時点で一本杖歩行ができない症例がその後回復する可能性は低いことより、早めの集中的なリハビリが重要と考えられる³⁰⁹⁾。

● 再手術

骨折のタイプと手術術式によって再手術が必要となるトラブルのタイプが異なる。

頸部骨折に骨接合を行った場合の早期のトラブルは偽関節の発生である。転位型骨折の骨癒合率は60～96%である。中期のトラブルはlate segmental collapseである。これはいったん骨癒合が得られた後に骨頭が圧潰てくる病態で、通常、術後1年経過後より発生し始める。転位型では26～41%発生するといわれている。頸部骨折へ人工骨頭置換を行った場合のトラブルで多いのは脱臼である。脱臼発生率は2～7%といわれている。

頸基部骨折と転子部骨折および転子下骨折を同一の骨折として調査した場合は、骨接合の骨癒合失敗率は0.5～3.0%である。しかし、頸基部骨折を3D-CTにより明確に分けて調査した場合の骨癒合率失敗率は33.3%であり、頸基部骨折と転子部骨折を明確に判別する必要がある^{305,307)}。

● 対側骨折発生

わが国の2,328例の患者の1年間のコホート研究では、1年間の追跡期間中に153例の患者に160の骨折（全部位）が発生し、77例に大腿骨近位部骨折が発生した。対側の二次股関節骨折は1,000人年あたり34だった。65歳以上の女性一般集団と比較して、初回の大腿骨近位部骨折患者は、二次の股関節骨折が4倍高かった³⁰⁴⁾。

まとめ

骨粗鬆症の診断・治療あるいは骨折予防という観点では大腿骨近位部骨折は一括りで議論されるべきものであるが、骨折の治療という観点では、細かく分類して検討する必要がある。本骨折を受傷すれば生命に危険が及び、機能予後はかなり悪い。いったん本骨折を受傷すれば対側の骨折の危険性はきわめて高く、十分な予防策を講じるべきである。

- A. 治療の目的と薬物治療開始基準
 b. 骨粗鬆症における骨折

(2) 椎体骨折

CQ 椎体骨折はどのように分類されるのか

椎体骨折は骨粗鬆症の診断治療の指標として重要であり、臨床症状がある場合には骨折として治療しなければならない。骨粗鬆症領域では椎体骨折は形態骨折 (morphometric fracture) として臨床症状の有無とは無関係に椎体の変形の程度により判定する。変形のタイプには wedge deformity (楔状椎) , biconcave deformity (魚椎) , crush deformity (扁平椎) がある^{209,212}。ある一時点で骨折と判定される既存骨折 (prevalent fracture) と、2つの時点におけるエックス線像を比較して新たに発生したと判定される新規骨折 (incident fracture) がある。新規骨折で椎体変形が増強したものを増悪 (worsening) として区別する場合がある²⁰⁹。骨粗鬆症治療では新規骨折のうちで疼痛のあるものを臨床骨折 (clinical fracture) と呼ぶ。一方、骨折治療の観点からは骨癒合するか否かが重要で、骨折発生からの期間で分類される。新鮮骨折 (fresh fracture) あるいは骨折は一般的には発生直後から数週間までで未だ骨癒合していない場合に用いる。陳旧性骨折 (old fracture) とはある程

度の期間が経過している場合に用いられ、遷延治癒 (delayed union)・偽関節 (pseudoarthrosis) は3～6カ月以上経過しても骨癒合が得られていない場合に用いられる。また、エックス線像で骨折が確認できないがMRIや骨シンチグラムで診断される骨折を不顕性骨折 (occult fracture) と呼ぶ。(図23)²¹²。

CQ 椎体骨折はどうように評価されるのか

椎体骨折は胸椎、腰椎のエックス線像で椎体の変形の程度で評価する。その方法には定量的評価法 (quantitative measurement: QM法)³¹²と半定量的評価法 (semiquantitative method: SQ法) がある^{311,313}。QM法は1960年にBarnettとNordin³¹⁴により椎体前縁と中央高を計測する方法が最初に提唱され、その後椎体の後縁高の計測も加えた方法が考案され^{315,316}、わが国でも「原発性骨粗鬆症の診断基準1996年度改訂版」に明記された³¹²。SQ法は1993年にGenantらが提唱した方法で、これまでに国内外の骨粗鬆症治療薬の臨床試験で多用され、多くのエビデンスが構築されている³¹⁷。SQグレード

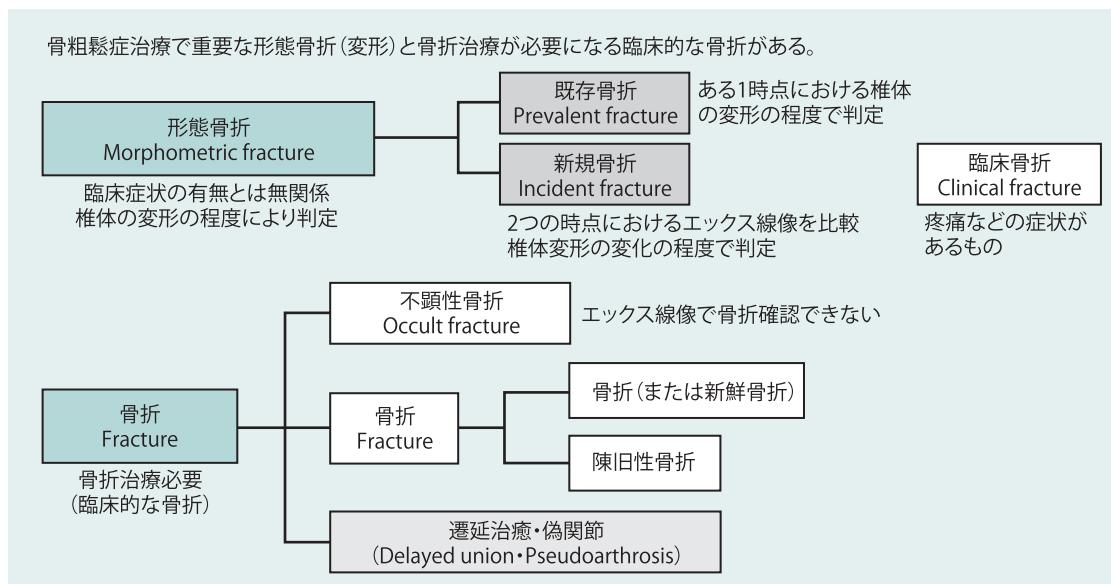


図23 椎体骨折の分類 (文献212より引用)

3の骨折を有する例はグレードの低い骨折を有する例よりも骨折リスクが高いことが報告されている²¹⁴⁾。グレード分類は骨折数ばかりでなく椎体の変形の程度でも骨折リスクを評価できる利点がある。わが国では「原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版」に明記された。今後実臨床での普及が期待される。エックス線像の読影では椎体の傾斜や立体構造を考慮することが重要である²¹⁰⁾。また、エックス線像で椎体の変形を認めなくとも、①明らかに骨皮質の連続性が断たれている場合、②MR 矢状面像の T1 強調像で椎体に限局してその一部が帶状あるいはほぼ全部が低信号の場合には椎体骨折と判定できる（II -C）。

a. エックス線写真による椎体骨折の評価 図 15, 表 9 参照)。

CQ 椎体骨折の臨床症状はどのようなものか

椎体骨折の 3 分の 2 は無症候性で症状がなく患者は骨折があることに気づかない³¹⁸⁾。椎体骨折の臨床症状には骨折による症状と脊柱変形による症状がある。骨折による症状は体動時の痛みと骨折椎体レベルの圧痛、叩打痛である。偽関節になると骨折の症状が遷延することがある。ごくまれにではあるが椎体後壁が圧潰して脊柱管を圧迫し、脊柱管狭窄症や脊髄麻痺が出現することがある（遅発性脊髄麻痺）。骨折した椎体の数、変形の程度によっては椎体骨折があっても脊柱変形を来たさないこともあるし、脊柱変形があっても椎体骨折がない場合がある。脊柱の変形に伴う合併症として逆流性食道炎、呼吸機能低下などあげられる（II-A.b. 臨床像 図 13 参照）。森は骨粗鬆症外来通院患者を椎体骨折の有無、脊柱変形の有無で分類して運動機能テストを行い椎体骨

折のある脊柱変形群の起居動作、歩行動作、身辺作業動作時間が最も遅かったと報告している³¹⁹⁾（エビデンスレベル IVa）。脊柱変形が進行すると立位時に脊柱以外の荷重関節の負担が増強し姿勢維持が困難になる。Kado らは 65 歳以上の一般住民女性で脊柱後弯の指標となる kyphosis index が 1SD 増強するごとに死亡率が 1.14 倍となり、椎体骨折を有する女性では死亡率が 1.58 倍になることを報告している³²⁰⁾（エビデンスレベル IVa）。近年、椎体骨折による脊柱後弯の問題点が指摘されている。

CQ 椎体骨折の治療はどのようなものか

発生してからの期間が短い疼痛のある新鮮骨折例では局所の安静、体幹ギプス固定、コルセット装着による外固定、鎮痛薬投与が初期治療となる（グレード B）。保存治療を行っても疼痛が残存、脊柱後弯変形が進行、偽関節になる症例には（経皮的）椎体形成術が適応となることがある。椎体圧潰を来たした遅発性脊髄麻痺例には脊椎除圧再建術が適応となる。

CQ 既存椎体骨折は新たな脆弱性骨折のリスクとなるか

既存椎体骨折が存在する場合の新規椎体骨折の相対リスクは約 4 倍で、大腿骨近位部骨折のリスクは 3 ～ 5 倍になる^{234,321)}（エビデンスレベル IVa, I）。既存椎体骨折がある骨密度低下例の新規椎体骨折リスクは既存椎体骨折のない骨粗鬆症例の新規骨折リスクの約 1.6 倍である⁶⁾。既存椎体骨折は大腿骨近位部骨折とともに骨密度とは独立した脆弱性骨折のリスクといえる。「原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版」では既存椎体骨折があれば骨密度計測なしで骨粗鬆症と診断することが明記された⁵⁾。

- A. 治療の目的と薬物治療開始基準
- b. 骨粗鬆症における骨折

(3) その他の骨折

CQ その他の骨折にはどのようなものがあるか

椎体骨折と大腿骨近位部骨折以外の脆弱性骨折（軽微な外力によって発生する非外傷性骨折）としては、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、肋骨骨折、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）骨折、下腿骨骨折がある⁵⁾。臨床的に頻度が高く、手術を要することが多いのは、橈骨遠位端骨折と上腕骨近位部骨折である。とともに、転倒して肩や肘や手をついたときに生じる。骨粗鬆症の進行例では肋骨骨折や骨盤骨折をきたすことがある。肋骨骨折や骨盤骨折は疼痛が続き、時間を経てから骨折が明らかになる例もある。脆弱性骨折としての下腿骨骨折は、臨床的に頻度は低いが、手術を要することが多い。

CQ その他の骨折の発生頻度はどれくらいか

その他の骨折の発生頻度に関する疫学調査は国全体では行われていない。鳥取県と新潟県佐渡市における橈骨遠位端骨折と上腕骨近位部骨折の発生頻度に関する報告しかない。肋骨骨折、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）骨折、下腿骨骨折の発生頻度については報告がない。

鳥取県における橈骨遠位端骨折の年齢調整発生率（件/10万人・年）は、女性では、1986年164.9、1995年211.4と増加していた²⁵⁾。しかし、男性では、1986年73.7、1995年56.1であり増加はなかった。上腕骨近位部骨折の年齢調整発生率（件/10万人・年）は、女性では、1986年42.0、1995年47.9、男性では、1986年10.3、1995年17.1であり、男女とも増加していた。橈骨遠位端骨折の発生は、男性では、加齢に伴う増加がみられず、女性では、50歳代後半から高くなり、60～70歳代で300～400件/10万人・年に及ぶ。しかし、80歳以降では発生率の上昇はみられない。すなわち50～70歳といった比較的活動性の高い年齢層で発生する特徴がある。80歳以降で発生率が急激に上昇する上腕骨近位部骨折とは対照的である。

新潟県佐渡市における60歳以上の橈骨遠位端骨折の発生率（件/10万人・年）は、2004年144、2005

年206、2006年202、2010年256であり、上腕骨近位部骨折の発生率（件/10万人・年）は、2004年77.4、2005年71.0、2006年86.5、2010年80.8であった³²²⁾。

諸外国と比較すると、橈骨遠位端骨折の35歳以上の年齢調整発生率（件/10万人・年）は、Rochester, MN（米国）：男89、女438³²³⁾、Stockholm（スウェーデン）：男148、女671³²⁴⁾、Malmö（スウェーデン）：男166、女766³²⁵⁾、Dundee and Oxford（英国）：男73、女330³²⁶⁾、Idaban（ナイジェリア）：男2、女2³²⁷⁾、鳥取：男57、女196²⁵⁾であった。上腕骨近位部骨折の35歳以上の年齢調整発生率（件/10万人・年）は、Rochester, MN（米国）：男54、女161³²⁸⁾、Malmö（スウェーデン）：男91、女221³²⁹⁾、Dundee and Oxford（英国）：男36、女63³²⁶⁾、鳥取：男21、女52²⁵⁾であった。わが国の橈骨遠位端骨折と上腕骨近位部骨折の発生頻度は北欧、米国と比較して低い。

CQ 橈骨遠位端骨折の治療はどのようにするか

橈骨遠位端骨折の治療には、ギプス固定、経皮的鋼線刺入固定、創外固定、掌側ロッキングプレートによる内固定などの方法がある。転位が大きな例、骨粗鬆症合併例、徒手整復した後に骨折部が不安定な例、関節内骨折で関節面のギャップや段差がある例などは手術のよい適応である³³⁰⁾。

65歳以上の橈骨遠位端骨折手術症例10例以上の臨床研究論文をMEDLINEとEMBASEから検索した結果では、身体的活動度の低い高齢者では変形を残しても保存的治療のほうがよいが、活動的な高齢者に対しては掌側ロッキングプレート固定の使用が勧められている³³¹⁾。各種治療法のエビデンスについては、「橈骨遠位端骨折 診療ガイドライン2012」³³²⁾に記載されている。

CQ 上腕骨近位部骨折の治療はどのようにするか

転位が小さい骨折は、保存的治療の適応であり、三角布などで固定し、さらにバストバンドなどを用いて体幹に固定する。長期間の固定と骨癒合後の肩関節可動域訓練が必要となることが多い。

表 18 椎体骨折と大腿骨近位部骨折以外の脆弱性骨折の予防に関する薬物治療の効果のまとめ

効果	文献	例数(総数) (治療群)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成績	エビデンスレベル
骨折	333	30118 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外 試験薬は5つの骨吸収抑制薬(アレンドロネート5/10mg, 3/4年間, クロドロネート800mg, 3年間, ゾレドロン酸5mg, 3年間, デノスマブ60mg, 3年間, ラソフォキシフェン0.5mg, 5年間)を統合して解析	橈骨遠位端骨折リスク 22%低下 上腕骨近位部骨折リスク 31%低下 肋骨骨折リスク 有意な低下なし 骨盤骨折リスク 37%低下 下腿骨骨折リスク 44%低下	I
	334	589 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 二次予防 エチドロネート400mg, 2/3/4年間	橈骨遠位端骨折リスク 有意な低下なし	I
	335	4432 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 一次予防 アレンドロネート5/10mg, 4年間	橈骨遠位端骨折リスク 有意な低下なし	II
		5049 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 二次予防 アレンドロネート5/10/20mg, 1/2.5/3年間	橈骨遠位端骨折リスク 50%低下	I
	336	2455 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 二次予防 リセドロネート2.5/5mg, 3年間	橈骨遠位端骨折リスク 有意な低下なし	I
	337	1054 (試験薬 vs アルファカルシドール1.0 μg)	RCT, 国内 エルデカルシトール0.75 μg, 3年間	橈骨遠位端骨折リスク 71%低下	II
	338	7808 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外 デノスマブ60mg, 3年間	橈骨遠位端骨折リスク 有意な低下なし	II
		2790 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 大腿骨近位部骨密度が2.5以下ののみを解析 デノスマブ60mg, 3年間	橈骨遠位端骨折リスク 40%低下	II

転位が大きい例、骨片が多数ある例、骨欠損のある例、徒手整復した後に骨折部が不安定な例、保存的治療で骨癒合しない例などは手術のよい適応である。手術には、鋼線、髓内釘、プレートとスクリューなどを用いて内固定する方法がある。人工骨頭置換術や人工関節置換術を行うこともある。

CQ 骨折予防に薬物治療は有効か

橈骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、肋骨骨折、骨盤骨折、下腿骨骨折それぞれの予防効果を主評価項目とした薬物の臨床試験はこれまで実施されていない。したがって、椎体骨折あるいは非椎体骨折を主評価項目とした薬物の臨床試験におけるサブ解析の結果を参考するしかない。

閉経後女性における3～5年の骨吸収抑制薬(アレンドロネート、クロドロネート、ゾレドロン酸、デノスマブ、ラソフォキシフェン)の投与は、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨骨折それぞれに対して予防効果を認めた(表18)³³³。しかし、肋骨骨折では認めなかった。

4つの二次予防試験をメタ解析した結果では、エチドロネートには橈骨遠位端骨折の予防効果はなかつ

た³³⁴。5つの予防試験を解析した結果では、アレンドロネートには橈骨遠位端骨折の一次予防効果はなかったが、二次予防効果があった³³⁵。2つの二次予防試験をメタ解析した結果では、リセドロネートには橈骨遠位端骨折の予防効果はなかった³³⁶。

非外傷性新規椎体骨折発生頻度を主たる評価項目にしたエルデカルシトールの3年間の国内第III相試験の結果では、橈骨遠位端骨折の発生率が、エルデカルシトール群1.1%、アルファカルシドール群3.6%であり、71%の相対リスク低減を認めた³³⁷。

3年間のFREEDOM試験の結果では、橈骨遠位端骨折の発生率が、デノスマブ群2.5%、プラセボ群2.9%であり、デノスマブには予防効果はなかった($p = 0.21$)が、大腿骨近位部骨密度が-2.5以下のものだけを対象として解析すると、デノスマブ群2.4%、プラセボ群4.0%であり、予防効果を認めた($p = 0.03$)³³⁸。

まとめ

橈骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、肋骨骨折、骨盤骨折、下腿骨骨折に対する薬物治療の予防効果を表18にまとめた。

A. 治療の目的と薬物治療開始基準：骨折の危険因子をふまえて

C. 薬物治療開始基準

CQ 薬物治療の対象となる集団はどのようなものか

薬物治療の目的は骨粗鬆症性骨折を予防し、QOLの維持、向上を目指すことがある。まず、2012年版の原発性骨粗鬆症の診断基準に合致する例が薬物治療の対象であり、骨量減少と判定される例の中でも骨粗鬆症性骨折の高い例は、骨折予防を目的とする薬物治療の対象と考えるべきである。この考え方たちは今回の改訂でも踏襲され、薬物治療開始基準は基本的には変更されていないが、2012年に原発性骨粗鬆症の診断基準が改訂されたことをうけて一部に修正が加えられた。

わが国の原発性骨粗鬆症の診断基準⁵⁾（II-E. 診断基準を参照）は、低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症に関する除外診断と鑑別診断を行った上で適用され、骨密度測定値と脆弱性骨折の有無と種類を合わせて診断される。脆弱性骨折がない場合は、骨密度が若年成人平均値（YAM）の70%以下または-2.5SD以下で骨粗鬆症と診断され、薬物治療の対象にもなる。一方、椎体骨折または大腿骨近位部骨折がある場合は骨密度の結果を問わず骨粗鬆症と診断される。その他の骨折、すなわち、肋骨、骨盤、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨の脆弱性骨折がある場合は骨密度がYAMの80%未満である時に骨粗鬆症と診断される。このように、脆弱性骨折を有することは診断のみならず薬物治療の開始を判断する際にもきわめて重要な情報となる。

骨粗鬆症と診断されていない場合でも、骨粗鬆症患者と同じレベルかそれ以上の骨折リスクを有する者を把握するためには、骨密度と脆弱性骨折以外の臨床的危険因子を活用する。このような対象者は、脆弱性骨折がなく、骨密度がYAMの70%より大きく80%未満の例である。2006年版ガイドライン作成にあたって、既存脆弱性骨折以外の臨床的危険因子について検討が行われた。その結果、低骨量や既存骨折とは独立した骨折危険因子として、①過度のアルコール摂取（1日2単位以上）、②現在の喫煙、③大腿骨近位部骨折の家族歴の3つの危険因子のいずれかを有する場合は、骨量測定値が「骨量減

少」域（YAMの70%以上80%未満）であっても薬物療法を検討することが提唱された（男女とも50歳以上）²³⁰⁾。しかしながら、過度の飲酒や現在の喫煙は大腿骨近位部骨折のリスクを1.5倍以上上昇させるものの、日本人に多い骨折である椎体骨折を含む主要骨粗鬆症性骨折のリスク上昇はわずかである。一方、大腿骨近位部骨折の家族歴はいずれの骨折についても2倍近いリスク上昇をもたらすことが再確認された（図24）¹¹³⁰⁾。これらのことから、脆弱性骨折のない骨量減少例については、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物治療を検討し、過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合は他の危険因子との重なり合いをふまえた総合的な評価をFRAX[®]を用いて行なうことが2011年版ガイドラインで提案され、今回の改訂版でも踏襲された。

CQ 薬物治療開始基準におけるFRAX[®]活用の考え方たは

本ガイドラインで提案するFRAX[®]（第III章、骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価参照）を薬物治療開始の目安として利用する場合の基本的な立場

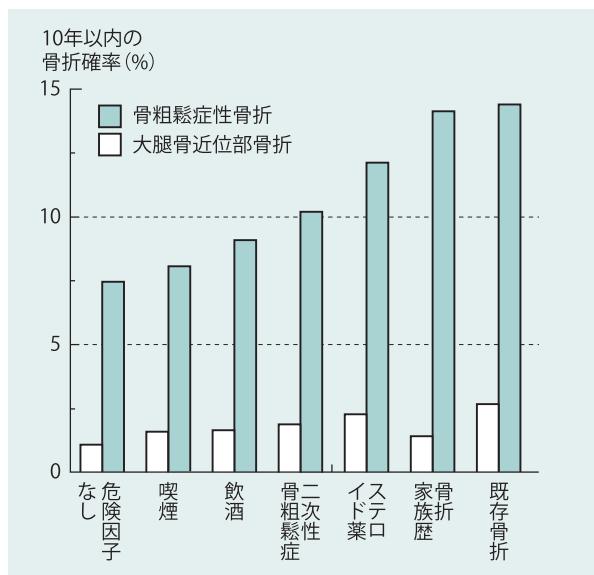


図24 危険因子別の10年間骨折確率（文献1130より引用）

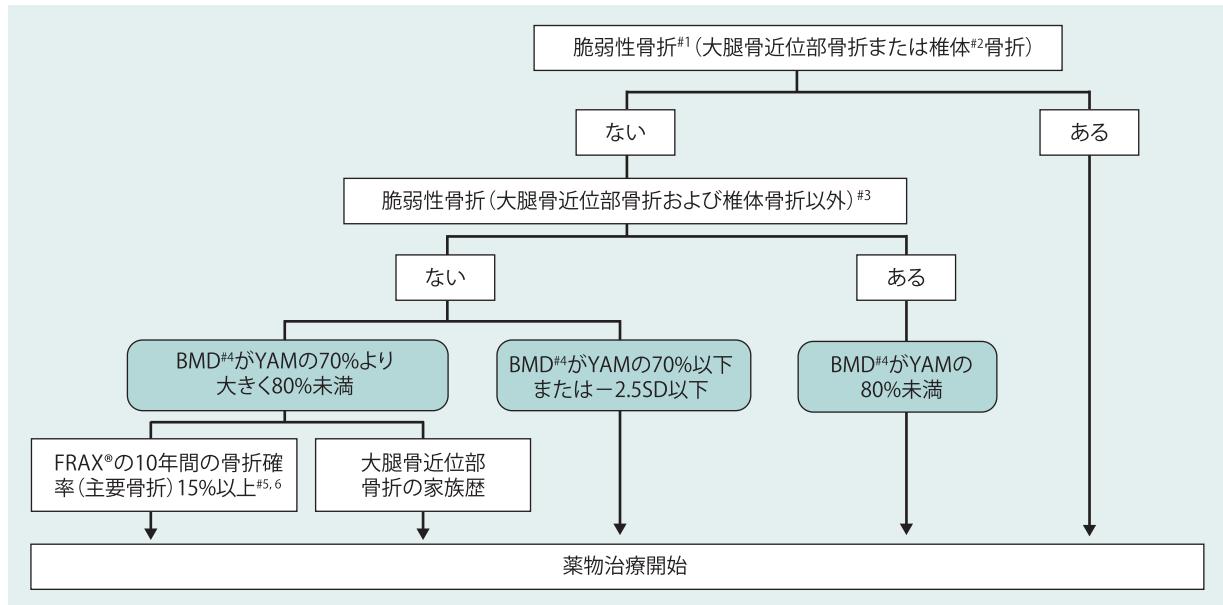


図 25 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

- #1: 軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは、立った姿勢からの転倒か、それ以下の外力をさす。
- #2: 形態椎体骨折のうち、3分の2は無症候性であることに留意するとともに、鑑別診断の観点からも脊椎エックス線像を確認することが望ましい。
- #3: その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で、骨折部位は肋骨、骨盤（恥骨、坐骨、仙骨を含む）、上腕骨近位部、橈骨遠位端、下腿骨。
- #4: 骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また、複数部位で測定した場合にはより低い%値またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし、高齢者において、脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頸部またはtotal hip (total proximal femur) を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨、第二中手骨の骨密度とするが、この場合は%のみを使用する。
- #5: 75歳未満で適用する。また、50歳代を中心とする世代においては、より低いカットオフ値を用いた場合でも、現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- #6: この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される。

は、既存骨折がなく骨密度がYAMの70%より大きく80%未満の場合に、診断基準を補う骨折リスクに関する情報として用いるということである。つまり、FRAXの値のみで薬物治療開始について判断することを推奨していない。この考え方たは米国骨粗鬆症財団（NOF）のものと合致する¹¹³¹⁾。

FRAX®では2つの部位について10年以内の骨折確率が得られるが、わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し、この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値が定められた（BMDは入力しない）⁶⁾。

このカットオフ値である15%は、複数の医療機関において、2006年版ガイドラインに従って薬物治療を受けている骨粗鬆症患者の主要骨粗鬆症性骨折確率の平均値から求められたものである。一方、75歳

以上においては、ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから、カットオフ値の適用は75歳未満とすることが提案された。また、50歳代を中心とする世代においてはカットオフ値として10%を用いた場合でも現行の診断基準に従って薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も示唆されている。なお、この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX®の項目のうち、糖質コルチコイド、関節リウマチ、続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち、これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される。

FRAX®に関する記載を含めた薬物治療開始基準をフローチャートに示す（図25）。

B. 治療薬選択の考え方

CQ 病態に基づいて骨粗鬆症の成因をどう考えるか

骨粗鬆症は単一の疾患ではなく、その発病病理（病態）は多様である。骨折は骨粗鬆症治療の防止すべき最終的なアウトカムと定義される。骨量低下部位は年齢によって異なり、そのため骨折部位が発症年齢（病期）により異なる。したがって、骨粗鬆症の病態と病期を理解することは、その成り立ちを理解し、患者それぞれの骨粗鬆症の重症度を理解するうえで必須となる。これらを理解したうえで初めて薬物選択の合理性が担保される。

Albrightは骨粗鬆症が初めて単一の疾患単位として捉えた³³⁹⁾。女性ホルモンの欠如が骨粗鬆症の重要な発症要因と考え、閉経後骨粗鬆症の概念を提唱した。続いて、加齢やカルシウム摂取不足、ビタミンD欠乏も骨粗鬆症の危険因子として認識された。骨粗鬆症は骨形成と骨吸収のバランスが崩れ、結果として骨量減少、さらにはまた骨質劣化も加わった骨強度低下に基づいて脆弱性骨折が惹起される危険性が高い病態として定義されている。ただ、骨粗鬆症治療薬として認可されているのは骨量減少の抑制を目的とした薬物が大部分である。骨質は、加齢や糖尿病などの因子が加わると骨密度が同等でも骨折リスクが上昇することを示した観察コホートの結果から認識された概念である^{189,190)}。骨の三次元構造や、その後、酸化ストレスなどによる骨基質の変化などが骨質に影響することが提唱されてきた。ただ、最近では、HRpQCTでの結果から皮質骨骨密度の定量が精確にできていなかったことが一つの要因として挙げられており³⁴⁰⁾、骨質の重要性の確立には今後の研究が待たれる。

骨粗鬆症は、骨吸収亢進と骨形成低下の二つが骨量減少の機序と考えられている。また、生命予後・QOL維持の面から骨折を予防すべき部位として、椎体と大腿骨近位部という骨折部位からの分類も重要なとなる。椎体骨折と大腿骨近位部骨折は別の独立した骨粗鬆症病型ではないが、椎体骨折の発生はその後の大軸骨近位部骨折の独立した危険因子²⁷³⁾となることから、骨折の連鎖を防ぐためにはより早期に発

生する椎体骨折の発生を予防する重要性が示唆されている。

CQ 病態に基づいて治療薬をどう選択すればよいか

骨粗鬆症治療薬は、これまで骨吸収抑制薬のみで構成されていたが、最近になって骨形成促進薬や、骨吸収を強力に抑制するものの骨形成の抑制作用の弱い薬剤が新規に登場してきている。したがって、薬剤選択の上で、患者の骨量減少機序が骨吸収亢進型と骨形成低下型のどちらが主体かによって薬剤の選択が可能な状況となった。骨量低下部位を考慮した薬物の選択も重要なとなる。椎骨の骨粗鬆症は海綿骨部分の、大腿骨近位部骨折は皮質骨部分の喪失が大きな原因である。理論上、骨吸収亢進を呈している患者には骨吸収抑制薬の投与が理にかなったものとなる。閉経後早期での骨吸収亢進に対しては長期間にわたって投薬を継続することを考えるとSERMを第一選択薬とし、また負のカルシウムバランスが骨吸収亢進に関与している症例ではカルシウムバランスの正常化を考え、活性型ビタミンD誘導体の投与を考慮する。長期にわたる骨吸収亢進で大腿骨近位部骨折リスクを有する患者に対してはエビデンスに基づき、それら骨折を抑制しうるビスホスホネート薬などの投与を考慮する。骨形成低下が主因で低回転型骨粗鬆症を呈している患者では骨形成促進薬を投与することが理論的に望ましい。ただ、骨形成薬のテリパラチドは高価で一定期間の投与に限定されており、コスト面を考慮して、重症型の椎体骨折例や海綿骨での骨密度低下患者での投与が望ましい。

CQ 骨折高リスク例にどのような治療薬を選択するか

生命予後・QOL維持の観点から予防すべき骨折として、椎体骨折と大腿骨近位部骨折の両者が挙げられる。大腿骨近位部骨折リスクを抑制するエビデンスのある薬物は少なく、大腿骨近位部骨折リスクが高い患者には、アレンドロネート、リセドロネートの両薬物が第一選択薬として挙げられる。デノスマ

ブも大腿骨近位部骨折抑制のエビデンスがあり、これら薬物と同様に選択しうる。ミノドロン酸も骨代謝回転の抑制効果や骨量増加効果はアレンドロネートなどと比べて遜色はないかやや強いため、大腿骨近位部骨折の抑制は期待できる。椎体骨折の抑制効果に関しては、直接比較試験はないものの、テリパラチドが現時点で最も強い薬物と考えられる。骨吸収抑制薬の中での新規骨折抑制効果は、直接比較試験はないが mixed treatment comparison メタ解析の結果では、デノスマブ、イバンドロネート、アレンドロネート / リセドロネートの順に抑制効果が強力であると報告されている³⁴¹⁾。ただ一方で、デノスマブ (60 mg/6カ月、皮下) とアレンドロネート (70 mg/週、経口) では、前者で骨量増加効果 (橈骨遠位、腰椎、大腿骨) は有意に強かったものの骨折リスクには差がないとの報告もみられる³⁴²⁾。

閉経後骨粗鬆症では長期投与の必要があり、この点を考慮すると、SERM、エルデカルシトールをはじめとする活性型ビタミンD誘導体などの投与がまず考慮される。また、日本人骨粗鬆症患者でのメタ解析で、SERMの椎体骨折抑制効果はアレンドロネートと差がなかったとの報告がある³⁴³⁾。

CQ 骨粗鬆症治療薬の併用による効果は

JOINT-02研究の成果として、椎体骨折を複数有する例やグレード3の椎体骨折を有する重症骨粗鬆症例などの椎体骨折の高リスク患者に対して、アレンドロ

ネート単独投与群に比してアレンドロネート + 活性型ビタミンD投与群では投与最初の6カ月の新規椎体骨折発生率が有意に (HR: 0.53) 低下していた³⁴⁴⁾。

骨吸収抑制薬同士の併用療法ではその効果はいずれも限定的である³⁴⁵⁾。一方、テリパラチドとビスホスホネート³⁴⁶⁾、テリパラチドとラロキシフェン³⁴⁷⁾も併用効果はみられていない。テリパラチドとデノスマブの併用では1年間³⁴⁸⁾、2年間³⁴⁹⁾ともに腰椎、大腿骨近位部の骨量をそれぞれの単独投与よりも有意に増加させた。

CQ 腎機能が低下した高齢者にどのような治療薬を選択するか

高齢者での加齢に伴う腎機能低下は広範に見られ、骨粗鬆症が高齢者に頻発することを考えると、腎機能低下に応じて治療薬の選択を考慮する必要がある。eGFR < 60 mL/分では、eGFR低下につれて、血清PTHの上昇・血清1,25水酸化ビタミンD₃欠乏が著明となり、大腿骨近位部骨折リスクが有意に上昇する。一方、腎機能低下に伴い尿中へのカルシウム・リン排泄は低下することから活性型ビタミンD製剤の投与は慎重になるべきである。また、ビスホスホネート薬やSERMは、腎不全時の使用は禁忌・使用回避となっていることが多い、中等度の腎機能低下でも薬物代謝への影響を考慮して慎重な投与が必要となる (VI-B.b.(2) CKD 参照)。

C. 治療効果の評価と管理

a. 骨量

はじめに

骨量測定は骨粗鬆症の診断に限らず治療効果の評価にも広く用いられている。しかし、骨量測定法には測定の部位と方法にいくつかの種類があり、治療効果の判定においては各測定法の特徴に留意して測定結果を評価する必要がある。

なお、骨量は骨塩と骨基質タンパクの総和を意味し、骨塩量とは区別されるが、骨粗鬆症では両者が解離することは少ないと考えられるので、本項では同じ意味で用いた。**DXA** や **pQCT** では骨塩量が測定され、実際には骨のサイズの影響を排除するために、骨塩量を面積や体積で除した値（骨密度）が評価指標として用いられる。

CQ 治療効果の検出感度の目安は

骨量の経時的变化は、骨量測定の再現性（変動係数 coefficient of variation: CV）と実際の変化量を用いてその有意性が評価される。すなわち、CVに一定の値を掛けた値（最小有意変化 least significant change: LSC）が経過観察における骨量変化の検出限界と考えられる。

LSC と CV の関係は以下の式で表される。

$$LSC = Z' \times CV \times \sqrt{2}$$

ここで、 Z' は統計学的信頼水準によって決まる定数で、95%の信頼水準の場合は 1.96 となる。すなわち、CV の 2.8 (= 1.96 × √2) 倍以上の変化をもって有意と判定される。CV は繰り返して何回か測定した値の SD (標準偏差) と平均値の比率 (%) で表される (=

$SD \div \text{平均値} \times 100$)。

CQ 骨量測定法による測定精度・感度の違いは

表 19 に主な骨量測定法について CV で評価した測定精度を示す。ただし、CV は装置や術者によって異なるため、各医療施設で独自に求めることが望ましい。CV は何例かの症例を複数回測定し、複数例の CV (または SD) の RMS (root mean square) を計算して求める。たとえば、15 例を 3 回ずつ、あるいは 30 例を 2 回ずつ測定する¹⁷⁹⁾。

CV は被検者側の要因あるいは測定上の問題により増大する (表 20)。

CQ 治療効果の評価に適した測定部位は

経過観察のための骨量測定法としては、治療による変化率が大きく CV の小さい方法が適している。表 3 に骨粗鬆症治療薬の大規模臨床試験で得られた骨量変化率を示す。一般に、**治療による骨量変化の検出感度は腰椎正面 DXA** が高い。大腿骨では全大腿骨近位部の感度が高く、ウォード三角は CV が大きいため感度が低い。橈骨遠位 1/3 部の DXA や踵骨超音波法は、CV は小さいものの治療による変化率も小さいため、治療後の経過観察には不利である。ただし、橈骨遠位の海綿骨が豊富な部位を DXA や pQCT によって測定することで腰椎 DXA と同様の検出感度が得られたとする報告もあり^{350,351)}、今後の検討結果によってはこれらの方法も治療効果の判定での有用性が期待できる。

高度の退行性変化や測定領域内の圧迫骨折などで**腰椎 DXA** による評価が不適当と考えられる場合は、大腿骨近位部 DXA の値を用いる。これらの測定が困

表 19 骨量測定法と CV (文献 357, 358 より引用)

部位	測定方法	測定精度 CV (%)
腰椎正面	DXA	1~2
大腿骨近位部	DXA	1~3
橈骨遠位 1/3	DXA	~1
全身骨	DXA	~1
第二中手骨	CXD, DIP	1~2
踵骨	QUS(SOS)	0.1~1
踵骨	QUS(BUA)	2~5

表 20 CV を増大させる要因

装置の精度管理の不良
測定時、解析時のミス (体位の変動、解析範囲の設定誤差など)
被検者側の要因

椎体変形、側弯、動脈の石灰化、低骨密度など

難な場合には橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を参考にする。

副甲状腺機能亢進症では皮質骨主体の部位で骨量変化がみられ、橈骨遠位1/3部のDXAなども経過観察の参考となる³⁵²⁻³⁵⁴⁾。

治療前後で骨量測定の機種が異なる場合は、同一の方法と測定部位であっても、治療効果の評価には不適である。

CQ 骨量の経過観察はどのタイミングで行うべきか

経過観察時の骨量測定のタイミングは予想される骨量変化率とLSCを参考にして決定できる。例えば、腰椎DXAのCVが1.5%の場合、LSCは4.2% (= 1.5% × 2.8) となり、治療開始後1年程度でも、十分に検出が可能である。一方、ビスホスホネート薬などの骨吸収抑制薬による骨密度増加率は、治療開始後早期に大きく、数年後以降は徐々に増加率が減少することが多い。また、活性型ビタミンD薬やビタミンK₂薬では治療による骨密度上昇率自体が小さい。予想される変化率が小さい場合にはそれにみあった長期の経過観察が必要である。

経過観察時の測定には高い測定精度を得るために、前回と同じ機種・測定モード・解析方法を使用し、測定部位を一致させる。同じ機種の装置でも施設や測定者が異なれば、測定値の変動要因となる。

腰椎では椎体誤認や関心領域の設定誤差に注意する。新規骨折を起こした椎体は変形が軽度であっても治療効果の評価には適さない。

大腿骨近位部では測定時のポジショニングに注意し、股関節の肢位を治療前後で一致させる。

CQ 測定結果はどのように解釈するか

治療後の骨量測定で治療前と比べて有意な増加がみられれば治療効果ありと判定できる。例えば、骨量測定のCVが1.5%の場合、骨量が4.2%以上変化した場合に有意とみなせる(95%の信頼水準)。ただ

し、骨量変化率には無治療の状態での加齢や閉経による減少率と治療による増加効果が影響する。さらに、骨吸収抑制薬による骨量増加率と骨折抑制効果には必ずしも強い関連が認められないことも明らかにされている(図26)^{355,356)}。したがって、有意な骨量増加を認めないから無効とは判断せず、骨代謝マーカーなども含めた総合的な判定が望まれる。

まとめ

骨量による治療効果の評価には腰椎正面DXAが、腰椎で正確に測定できない場合は全大腿骨近位部が適している。

経過観察における骨量測定のタイミングはLSCを参考にして決める。

治療後の経過観察で有意な骨量減少がみられた場合は、治療内容のチェックが望ましい。

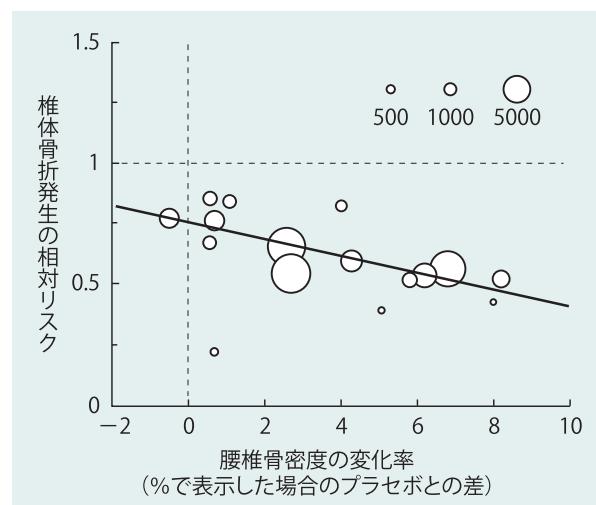


図26 骨吸収抑制薬を用いた骨量増加と骨折リスク低下の関係(文献355より引用)

丸の大きさは各臨床試験の症例数に対応する。

表21 DXA測定部位による治療後骨量変化率の相違

	腰椎正面	大腿骨近位部	前腕骨	文献
アレンドロネート	7.48%/2～4年	4.24%/2年	2.08%/2～4年	359
リセドロネート	4.54%/1.5～3年	2.73%/1.5～3年	0.70%*/1.5年	359
ゾレドロン酸	6.71%/3年	5.06～6.02%/3年		360
ラロキシフェン	2.51%/2～3年	2.11%/2～3年	2.05%/2年	359,694
ホルモン補充療法	6.76%/2年	4.12%/2年	4.53%/2年	359
デノスマブ	9.2%/3年	6.0%/3年		361
テリパラチド(連日投与)	8.6%/21カ月	3.5～3.7%/21カ月	-0.8～1.5%*/21カ月	362
テリパラチド(週1回投与)	6.4%/18カ月	2.3～3.0%/18カ月		363

変化率はプラセボとの差(平均値)を示す。*プラセボとの間に有意差なし。

C. 治療効果の評価と管理

b. 骨代謝マーカー

(1) 骨代謝マーカーの測定

CQ 診断時の骨代謝マーカー測定にはどのような意義があるのか

骨代謝マーカーの上昇が骨折予測因子になることは前向き研究において確認されており³⁶⁴⁾、骨密度とは独立した骨折の危険因子であることも確認されている^{365,366)}。骨吸収抑制薬の骨密度上昇効果との関連性や³⁶⁷⁾、非椎体骨折抑制効果との関連性も明らかにされている³⁶⁸⁾。したがって、骨代謝回転を評価することで、治療の必要性や有効性がある程度理解でき、患者の病識を高め、治療を継続し、骨折抑制効果を高めることに役立つと考えられる。

骨代謝マーカーは薬物選択の指針として用いることも考えられ、薬物選択に迷う場合には骨代謝マーカーを用いることで、より適切な選択が可能となることもある^{82,369)}。なお、薬物治療による病態改善効

果を判断するためにも、できる限り診断時に骨代謝状態を評価することが推奨される(図27)。ただし、骨代謝に及ぼす影響の少ない治療薬で治療する方針が決まっている場合には、薬物治療の効果は評価できないために骨代謝マーカーを測定する意義はない。

骨代謝マーカー測定は、①治療の必要性に対する患者の理解をさらに高めたい場合、②薬物治療を予定している場合、③治療薬の選択に役立てたい場合、④骨粗鬆症の病態などを評価する場合に役立つ。

CQ 診断時にどのように骨代謝マーカーを利用するか

骨粗鬆症と診断された患者においては、骨代謝マーカーの測定が健康保険で認められている(治療開始時と開始後6カ月以内の測定)(巻末の付表2参照)。

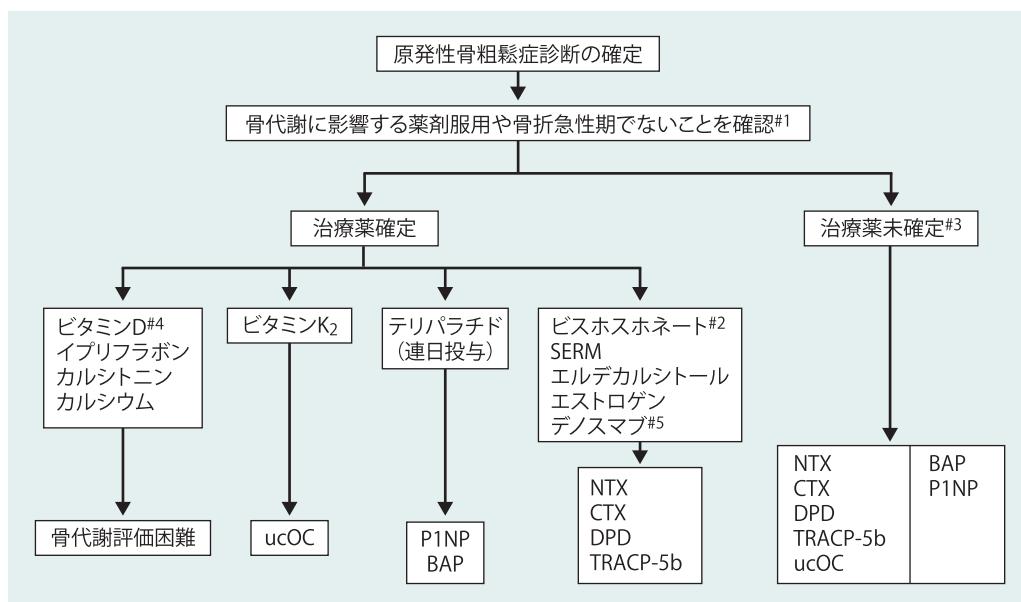


図27 骨粗鬆症診断時の骨代謝マーカー測定(文献369より引用改変)

#1: ビスホスホネート、デノスマブ服用者は少なくとも3カ月、他の骨粗鬆症治療薬は1カ月間骨代謝マーカーへの影響がある。テリパラチド治療については3カ月との考えがある。骨折発生時には24時間以内であれば骨折の影響は少ない。

#2: 長期(3~5年)ビスホスホネート治療中の患者は、骨吸収マーカーとBAPあるいはP1NPを測定(健康保険で制限がある場合あり)。レセプトへの説明が必要)

#3: 吸収マーカーと形成マーカーを1種類測定する

#4: エルデカルシトールを除く

#5: 文献1134

表22 骨代謝マーカー測定の基本

- 早朝空腹で検体採取を基本とする
- 骨折発生 24 時間以内に評価
- 前治療の影響が残っていることを考慮する
- 急激な生活習慣の改善があれば、安定するのを待つ
- 測定機関や方法による基準値をもとに判断する

それぞれの基準値と異常高値、さらには骨量減少や骨折のカットオフ値などが明らかにされているが（巻末の**付表3**参照），測定方法が多様化しているため³⁷⁰，依頼先の測定会社の基準値をもとに判断する必要がある。

原発性骨粗鬆症の早期の段階から骨吸収亢進が先行することがから、骨吸収マーカーが高値であると判断した場合には骨密度低下の程度が軽微でも骨吸収抑制薬の積極的な投与が推奨される。したがって、骨吸収マーカーの測定は治療開始を決断する際の参考となる。

血清骨吸収マーカーには、破骨細胞に特異的な酸ホスファターゼ活性（酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ 5b 分画：TRACP-5b）のほか、コラーゲン分解物である I 型コラーゲン架橋 N- テロペプチド (NTX) や I 型コラーゲン架橋 C- テロペプチド (CTX) があり、尿中骨吸収マーカーには、NTX や CTX のほか、デオキシピリジノリン (DPD) がある。これら骨吸収マーカーの優劣についてはさまざまな意見がある。また、同一患者から、同一条件で検体を採取・測定した場合の変動（最小有意変化）にも、違いがある（**付表3**）。これまでの報告は、尿中 NTX や CTX を利用したものが多い。TRACP-5b は日内変動が少なく³⁷¹、腎機能の影響がない³⁷²などの特徴がある。

骨吸収マーカーがカットオフ値（閉経前女性平均 +1.96SD）以上であれば骨吸収抑制薬を選択し、さらなる異常高値の場合には骨粗鬆症以外の骨代謝疾患の可能性を改めて検討する³²。基準値はすでに公表されてはいるものの（**付表2**），一部のマーカーについては公式にまとめられたデータがない。なお、高齢者では筋肉量減少や腎機能障害のため、クレアチニン排泄量が少なくなり、尿中マーカーによる評価では実際よりも骨吸収亢進状態と判定される可能性のあることを理解しておく必要がある。

骨形成マーカーでは、BAP、および P1NP（I 型プロコラーゲン N- プロペプチド）の測定に保険が適用される。テリパラチドによる治療効果の評価³⁷³や、ビスホスホネート薬長期投与時のチェックには、骨形成マーカーを測定するのもよい。BAP と P1NP で

は評価する骨形成能に違いのある可能性はあるが、臨床的差異は明らかではない。さらに、骨マトリックス関連マーカーである低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) は骨代謝におけるビタミン K 不足の有無の判断に利用できる。

CQ 採血・採尿時期と方法は

骨代謝マーカーの測定には注意すべき点がある（**表22**）。一般に骨代謝マーカーの値には日内変動があり、朝高く、午後低下する。その程度は生体内のホルモン、運動や食事、薬剤、糖代謝などの影響で個人差がある。午後の骨代謝低下の程度に個人差が大きいことを考慮すると、早朝空腹時の採取の方が治療効果判定感度は高い。日本人の基準値（**付表3**）は、早朝空腹時に採血・採尿した検体によるもので、尿中マーカーの測定には朝食抜きの検体採取（早朝 / 第二尿）が勧められる。なお、BAP、P1NP、TRACP-5b などの血清マーカーは有意な日内変動はほとんどみられないが、血清 CTX は食事の影響を受けるので、早期空腹時の検体採取が原則である³⁷⁴。ビタミン D、ビタミン K₂、イソリフラボンでは少なくとも 1 カ月以上、ビスホスホネート薬やデノスマブでは 3 カ月以上にわたり骨代謝マーカーへの影響が残る可能性がある。ラロキシフェンについても 1 カ月以上³²、テリパラチド（連日投与）では 3 カ月以上との考えもある。

骨粗鬆症と診断されると生活習慣が改善する場合があり、食生活や運動習慣が大きく変化すると骨代謝に変化が生じる可能性があり³⁷⁵、食生活が安定してから測定するのが望ましい。なお、骨折発生により一時的に骨代謝マーカーが上昇することがあるが、骨折発生から 24 時間以内（平均 6.8 時間）であれば、骨折の影響は少ない³⁷⁶との報告がある。

CQ どの程度の測定変動があるのか

骨代謝マーカーの値には日差変動、日内変動のほか、測定誤差もある。尿中マーカーはクレアチニン補正するため、その誤差はさらに大きくなる。同一患者から検体を採取してどの程度の変動や誤差があるかは、最小有意変化³²として明らかにされている（**付表3**）。したがって、骨代謝マーカーに基づく骨粗鬆症病態の評価にあたっては、個々のマーカーの最小有意変化にも留意する必要がある。なお、DPD、NTX、CTX、ucOC は慢性腎臓病 Stage3 以上の腎機能障害では測定値に影響はあるが、TRACP-5b、P1NP、BAP は腎機能の影響は少ない。

C. 治療効果の評価と管理
b. 骨代謝マーカー

(2) 骨代謝マーカーによる治療効果の判定

CQ 骨代謝マーカーを用いて治療薬の選択はできるか

わが国では骨代謝マーカーの測定は保険適用となっており、その測定目的のひとつが適切な骨粗鬆症治療薬の選択である。骨粗鬆症治療薬として従来の骨吸収抑制薬に加えて、骨形成増加作用により骨代謝促進作用を有する副甲状腺ホルモン薬が新たに保険適用となつたため、投薬前に骨代謝回転評価にもとづく治療薬選択の重要性が増した。すなわち、骨代謝マーカー低値の場合は骨代謝回転促進作用を有するテリパラチドを、高値の場合にはビスホスホネートやSERM、デノスマブなどの骨吸収抑制薬を、骨代謝回転の状態にもとづいた理論上合目的的な薬物として選択可能となる^{369,377}。ただし、この判定時には、関節炎や骨折などの局所的な骨代謝の亢進³⁷⁸、甲状腺機能亢進症や多発性骨髄腫などの続発性骨粗鬆症の除外³⁶⁹が重要となる。腎排泄されるマーカーは、血清では蓄積による見かけ上の上昇があるため、注意を要する³⁷²。

CQ 骨代謝マーカーの変化により治療効果を評価できるか

薬物による治療の効果は骨代謝マーカーの変化により評価可能である(図28)。骨吸収抑制薬投与後の治療効果の評価は、特に骨吸収マーカーを測定した場合は、投与後3ヵ月ですでに有意に低下する。骨形成マーカーは骨吸収抑制に応じてカップリング現象で二次的に低下するため、骨吸収マーカー低下に3ヵ月程度遅れて低下すると考えられる。個々のマーカーで算出された最少有意変化(minimum significant change; MSC)を越える変化が認められて初めて効果ありと判定できる³⁷⁹。このため治療薬の効果判定は、MSCを越える変化を示すかどうかがひとつの中基準となる。

骨吸収マーカーは治療開始時と治療開始後から3～6ヵ月の間隔をあけて2回目の測定を実施し、変化率を算出する。骨吸収抑制薬を投与する場合は骨形成マーカーの変化はやや遅れるため、治療開始時と治療開始から6ヵ月程度の間隔をあけて2回目の

測定を実施し、変化率を算出するとよい。また、骨形成促進薬である副甲状腺ホルモン薬(遺伝子組換え:連日皮下投与製剤)では投与後、骨形成マーカーでもP1NPの変化が著しく、治療開始時と治療開始から4ヵ月程度の間隔をあけて2回目の測定を実施し、変化量・変化率を算出するとよい³⁸¹。臨床効果が骨代謝マーカーで評価可能な薬物は骨代謝状態に強い影響を持つ薬物のみで、ビスホスホネート、SERM、女性ホルモン、テリパラチド、ビタミンD₃(エルデカルシトール)、ビタミンK₂、デノスマブなどがあげられる。その他のビタミンD₃、イプリフラボン、カルシウム、カルシトニンなどの骨カルシウム代謝改善薬では骨代謝マーカーを用いた評価は困難である。

なお、保険で認められていないが、骨吸収マーカーの変動幅が大きい場合には治療開始前に2回以上測定し、平均値を基礎値としてもよい。また、保険では認められていないが、変化が不明確な場合は3ヵ月後に再測定を実施して確認することも必要である。

CQ 骨代謝マーカーが有意な変化を示さないのはどのような場合か

ビスホスホネート、SERM、女性ホルモン、PTH(連日皮下投与)、デノスマブなど、治療効果が骨代謝マーカーで評価可能と考えられる薬物において、尿・血液試料の採取時間が治療前後で同一であるにもかかわらず、両者の差がMSCに達しなかつた場合、薬物療法の効果はなかつたと評価する³⁶⁹。考えられる原因としては薬効がなかつたという以外に、表23のようなものがある³⁶⁹。有意な抑制のみられなかつた最も重要な原因として薬物のコンプライアンス不良があげられる。したがって薬物投与後に骨代謝マーカーの明確な変化がみられない場合は、最初に行うべきは服薬状況の確認である。また、ビスホスホネートを厳格に服用していた場合でも、薬物と食事摂取との関連が薬物の吸収に大きな影響を与えるため、両者の時間差についても詳細に聴取する必要がある。また慢性腎臓病罹患で腎機能が低下している場合、血清マーカーでは血清中に蓄積するため、薬物投与

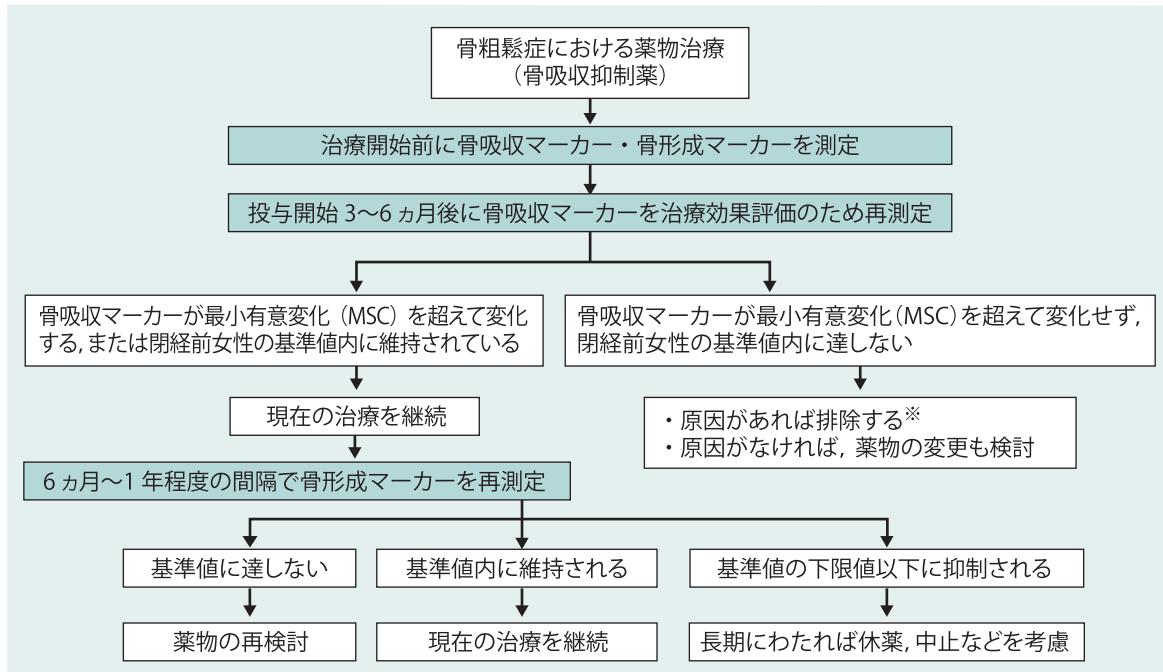


図28 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬(骨吸収抑制薬)の治療効果判定のフローチャート(文献403より引用)

※表23を参照

後の低下率が減少したり、投薬後の骨代謝マーカー値が高いままであったりするので、注意を要する。

まとめと評価

日間変動・測定誤差の少ない骨代謝マーカーでは、MSC が小さくなるため、軽度の変化でも MSC を超えやすい。この種のマーカーとして BAP, TRACP-5b, ucOC がある。NTX, CTX, 特にそれらの尿中測定では変化率は大きいものの MSC が大きくなるため、変化の程度のわりに特異性が低くなる。変化率に加えて、実測値を基準値にあてはめて評価することも重要である。変化率が有意でなくとも実測値が基準値内にあれば、骨代謝状態は正常範囲内である。骨密度の変化も併せて薬物治療の効果評価を行うことができる。

腎機能低下の影響を受けない骨代謝マーカーでは、長期間の追跡測定でも加齢に伴う腎機能低下に伴って起こる見かけ上の変化について注意する必要はない。

骨吸収抑制薬の投与後は、骨吸収マーカーの変化に3カ月程度遅れて骨形成マーカーの低下が起こる。このため、投与後短期間での薬物治療の効果の評価には骨吸収マーカーが有用で、薬物投与後6カ月を越えた時点での薬効評価では BAP などの骨形成マーカー測定が有用となる。骨代謝マーカーの基準範囲の下限を下回る骨代謝回転の過剰抑制が長期間にわたってみ

表23 薬物治療で骨代謝マーカーが有意な変化を示さないときの考えられる原因

1. 測定の変動、検体採取に関連した原因
 - ・治療開始時と測定時刻が異なっている
 - ・長期にわたる測定のための誤差（季節変動、患者の状態の変化など）
 - ・測定間隔が短すぎた
 - ・測定を依頼した検査センターが変更になった
2. 不十分な服薬状況
 - ・食事とのタイミング（ビスホスホネート）
 - ・服薬に対する不良なコンプライアンス
3. 続発性骨粗鬆症を惹起する他の疾患の合併
4. 最近発生した骨折が存在する

られる場合、休薬・中止を考慮する³⁸⁰。

テリパラチド（週1回皮下投与）の薬効評価には骨形成マーカーである P1NP の有用性が報告され、OC は投与期間を通して高値傾向で推移したのに対し、P1NP は3カ月後までは高値を示すが、6カ月以降は低値傾向を示す。また、骨吸収マーカーの DPD や NTX も投与開始後から低値傾向を示すことが報告されているので注意が必要である。

C. 治療効果の評価と管理

C. 椎体の変形と骨折

CQ 椎体骨折を検出する画像診断にはどのようなものがあるか

椎体骨折を検出する画像診断にはエックス線、CT、MRI、骨シンチグラフィーなどがある。

エックス線は椎体の形態変化を診断する上で基本的な画像検査として重要である。一方、椎体骨折早期、変形の軽微な骨折、不完全骨折 (incomplete fracture) *¹ や不顕性骨折 (occult fracture) *² の有無、腫瘍など他の病態との鑑別に CT、MRI、骨シンチグラフィーが有用である [5,212](#)。

MRI 検査は骨折描出感度が高く、骨折診断の特異性が高いことから、骨折が新鮮（急性期）か陳旧性かを判断する上で有用である。さらに骨挫傷（bone bruise）*³、骨髓浮腫（bone edema）、軟部組織損傷を評価することができる。CT 検査では骨折線、骨片の転位が描出され、三次元再構成画像では骨折の三次元立体構造の把握が容易である。骨シンチグラフィーは新鮮骨折の描出感度が高く、また多発椎体病変の評価が可能である。

* 1：不完全骨折 (incomplete fracture)：骨の連続性が部分的に断たれているもの。亀裂骨折や若木骨折なども含まれる。

* 2：不顕性骨折 (occult fracture)：単純エックス線像で明らかではなく、MRI などで骨傷（骨折）の存在が示される。

* 3：骨挫傷（bone bruise）：単純エックス線像、CT で異常を認めず、MRI のみで異常所見を認めるもので、骨髓の限局性浮腫性変化、出血、T1 強調像：低信号、T2 強調像：等～高信号。

CQ 新規椎体骨折を検出するにはどのような注意が必要か

椎体骨折評価は椎体骨折評価基準 2012 年度改訂版に従っておこなう。（II -C.-a エックス線写真による椎体骨折の評価参照）[212](#)

新規骨折 incident fracture はある時点より以降に発生した骨折で、ある時点の観察では正常であった椎体が、次の観察時点で新たな骨折と判定されたも

の。またはある時点と比較し次の時点において椎体変形の度合いが増強したものである（骨折の増悪：worsening）。

新規骨折の判定は、基準となるエックス線写真とある期間経過後のエックス線写真を比較して行う。通常、単純エックス線は胸椎、腰椎それぞれ 2 方向（正面、側面）で、胸椎では Th8、腰椎では L3 をエックス線入射の中心として撮影する。椎体のエックス線撮影ではエックス線の入射方向により椎体終板の輪郭が異なって見えることから、エックス線入射方向の不良は椎体の形態変化や骨折の判別を困難にすることがある。撮影条件、入射角度には特に注意したうえで椎体変形を評価する。

CQ 臨床骨折と形態骨折の違いは何か

臨床骨折（clinical fracture）は新規骨折のうち、疼痛など明らかな臨床症状を伴い、エックス線画像所見などで診断される骨折である。

形態骨折（morphometric fracture）は臨床症状の有無とは関係なく、エックス線写真での椎体変形の程度がある一定の基準を満たすもの。ここでの椎体変形は椎体の圧潰変形のことであり、変形性脊椎症などにみられる骨棘、脊柱変形のことではない（II -C.-a エックス線写真による椎体骨折の評価参照）[212](#)。

CQ 治療前後の骨折判定は

治療開始時、治療経過モニター時点で、上記基準に基づくエックス線写真での所見と臨床所見から臨床骨折、形態骨折、既存骨折、新規骨折についてそれぞれの発生を評価判定する。既存骨折を有する例では新たな骨折発生リスクが高いことから、臨床研究として治療効果を解析する場合には既存骨折の有無別に分けて、それぞれにおいて治療前後の新規骨折の発生率を比較することが適切であろう。また骨折部位別（椎体骨折、非椎体骨折）に骨折発生率を算出し、治療効果を評価さする [5,209,212](#)。

CQ 既存骨折の判定基準は

既存骨折 prevalent fracture とはある時点ですでに

発生している骨折で、椎体の変形の程度で判定される。

CQ 椎体骨折の判定はどのようにおこなうか

椎体骨折評価は椎体骨折評価基準 2012 年度改訂版に従って椎体の変形を胸椎・腰椎エックス線像で判定しておこなう。(II -C.-a エックス線による椎体骨折の評価参照)

● 定量的評価法 (QM 法 : quantitative measurement) ²¹²⁾

エックス線（胸椎、腰椎側面）像にて椎体高（前縁高（A）、中央高（C）、後縁高（P））を測定して行う (II -C.-a エックス線写真による椎体骨折の評価参照)。

- ・C/A, C/P のいずれかが 0.8 未満、または A/P が 0.75 未満
- ・扁平椎では判定椎体の上位、または下位の椎体の A, C, P より、おののが 20% 以上減少

● 半定量的評価法 (SQ 法 : semiquantitative method) ²⁰⁹⁾

椎体のエックス線側面像で目視によるグレード分類を行い、半定量的に評価する (II -C.-a エックス線写真による椎体骨折の評価参照)。

グレード 0 : 正常 (非骨折椎体),

グレード 1 : 軽度の骨折 (椎体高が 20 ~ 25% 低下)

グレード 2 : 中等度の骨折 (椎体高が 25 ~ 40% 低下)

グレード 3 : 高度の骨折 (椎体高が 40% 以上低下)

グレード 1 以上を椎体骨折とする。

経時的にエックス線撮影し、グレードが 1 段階以上高くなった場合に新規骨折と判定する (「II -C.-a エックス線写真による椎体骨折の評価」の図 1 参照)。

注意 :

- ・椎体変形を認めなくともエックス線上明らかに骨皮質の連続性が断たれている場合や、MR の T1 強調像で椎体に限局した低信号域がある場合には椎体骨折と判定できる
- ・臨床症状、特に疼痛の有無に注意する。椎体骨折は通常、疼痛（運動時痛、棘突起への叩打痛）を伴う（臨床骨折）。しかし、疼痛を伴わずエックス線撮影などの画像検査ではじめて骨折と確認される例もある。特に骨脆弱化の高度な例では、明らかな外傷がなく、疼痛も伴わずに椎体骨折をきたしていることもある。

まとめ

椎体骨折評価は椎体骨折評価基準 2012 年度改訂版にしたがう。既存骨折は骨折リスクを高める重要な因子のひとつである。治療効果の評価を行う上で、骨折の発生についての評価は重要である。

C. 治療効果の評価と管理

d. QOL

CQ QOLとはどのようなものか

QOL (quality of life 生活の質) とは患者自身が現在の自分の状態をどのように感じ、どのような価値を見出しているかを表現するもので、人生の生きがい、満足度を含めたものとされる³⁸²⁾。なかでも健康関連QOLは治療、ケアにより改善・悪化しうることが知られている。

QOLはアウトカム研究において重要である。急速な高齢化による慢性疾患の増加、患者中心の医療への志向、単に生命を延伸するのみでなく、生活の質が維持された生命延伸の願いという健康に関するパラダイムシフトにより、患者立脚型医療評価の指標であるQOLが重要視されるようになった。

CQ 骨粗鬆症患者のQOL評価法にはどのようなものがあるか

健康関連QOL尺度にはプロファイル型の包括的尺度 (SF-36: Short Form-36など)³⁸³⁾と、選好による尺度 (preference-based measure; EQ-5D: Euro QOL³⁸⁴⁾, HUI:Health Utilities Index³⁸⁵⁾がある³⁸²⁾。さらに疾患特異的尺度³⁸⁴⁾があり、その対象疾患にはがん、呼吸器疾患、糖尿病、慢性腎臓病、泌尿器疾患、関節リウマチなどがある^{386,387)}。

骨粗鬆症をターゲットに開発された尺度としてはOPAQ、Qualeffo、JOQOLなどがある³⁸⁸⁻³⁹⁰⁾。

JOQOL (Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire) は骨粗鬆症患者QOL評価質問表で、日本骨代謝学会が作成した、患者自身に回答を記入してもらう自記式質問表である。最初に作成された1999年版が一部改訂され、2000年度版として使用されている。2000年度版は信頼性、妥当性ともに1999年版同様に高いことが確認されている。現状表、評価表、基本表からなり、6領域 (I. 痛み5問、II. 日常生活動作：身の回りのこと4問、家事5問、移動7問、III. 娯楽・社会的活動5問、IV. 総合的健康度3問、V. 姿勢・体形4問、VI. 転倒・心理的要素5問、家族支援1問、VII. 総括1問) から構成されている。152点満点であるが、100点満点に換算して評価可能である。領域別の重み付けは行わず、総和(総

得点)で評価する(巻末資料参照)。また、短縮版(Short form)作成の検討が行われている。

JOQOLは質問内容によって時間スケールが異なっており(健康度は1年前、体形は10年前との比較)、短期間での薬物治療効果の評価には注意を要する。しかし、和式トイレに関する質問項目など、日本独自の生活習慣を反映した内容もあり、広く使用されている。現在までのいくつかの報告より、JOQOLは骨粗鬆症患者のQOL評価、薬物治療効果の指標としても有用であることが示されている。

CQ QOLに関係する骨粗鬆症関連因子はどのようなものか^{123,390-396)}

QOLに影響を与える関連因子として年齢、骨折(脊椎、大腿骨近位部)の有無、脊柱の後弯変形(後弯)、痛みがある。

佐久間、遠藤らによるとJOQOLを用いた調査の結果より次のような結果が得られた^{123,395)}。

- ・年齢とともにQOL総点数は低下する
- ・QOL点数と腰椎骨密度値とは関連しない
- ・腰椎骨折のある人は骨折のない人に比してQOL点数は低い
- ・骨折数が多いほどQOL点数は低い
- ・脊柱の後弯変形のある人は後弯変形のない人に比してQOL点数は低い。特に「痛み」「家事動作」「姿勢・体形」「転倒・心理的要素」の点数が低い

QOLは高齢女性の体形、可動性と関連する³⁹¹⁾。また、大腿骨近位部骨折によってもQOLは低下する²⁹⁸⁾。

CQ 骨粗鬆症の予防と治療におけるQOLの位置づけは

本ガイドラインでは「骨粗鬆症治療は骨折危険性を抑制し、QOLの維持改善をはかることを目的とする」とQOLを位置づけている。

骨粗鬆症では骨密度が低下し、骨脆弱性が亢進し、骨折をきたす。その結果、日常生活動作が阻害される。椎体骨折においては骨折治癒後に脊柱後弯変形をきたし、高度になると胃食道逆流症、呼吸器障害などもきたす。したがって骨粗鬆症では骨折の治療と予

防とともに QOL の維持・向上を目指すことが重要である。

骨粗鬆症は低骨密度で骨折のない例、骨折直後例、骨折治癒したものの脊柱に後弯変形などが残存する例など多彩である。年齢も若年から高齢者まで幅広い。そのため、どのような症例を対象にどのような点に注目して QOL 評価を行うのかを十分に検討したのちに、適切な QOL 評価質問表を選択し、使用することが大切であろう。

CQ 薬物と QOL との関連は

骨粗鬆症の薬物治療の効果を評価する際、QOL は患者側からの評価の一指標として用いられる [296,397-399](#)。

特定の薬物治療が QOL を高めるかどうかについて検討した Nevitt らによれば、2,027 例の閉経後骨粗鬆症、椎体骨折症例でアレンドロネー  噂は腰痛を改善し、臥床期間の短縮、ADL の改善、QOL の改善にいたったと報告している [400](#)。

エルカトニン注射剤は疼痛を軽減し、JOQOL の点数を高めると報告されている [401](#)。

リセドロネー , ラロキシフェン、エルデカルシートールなどについても大規模臨床試験結果により QOL の改善効果が報告されている [402](#)。

太田らによれば、A-TOP 研究においてアレンドロネートと活性型ビタミン D₃ 薬の併用効果を検証した JOINT-02 の解析で、併用群において JOQOL にて評価し、特に娯楽・社会的活動のドメインでの改善が得られたと報告している [344,402](#)。

以上のように、多くの薬物の QOL への効果が示されていることから、薬物治療による QOL の維持・改善が期待できる。

まとめ

骨粗鬆症の治療において QOL の維持向上は大きな目的の一つであるといえる。治療にあたり QOL 評価を行い、QOL の視点で患者の治療にあたることが望ましい。I-D. 骨粗鬆症の予後、V-A-a. 骨粗鬆症治療の全体像と治療の目的の項参照。

C. 治療効果の評価と管理

e. 実地診療における治療効果の評価と管理

CQ 実地診療における治療効果の評価にはどのような方法があるか

実地診療における骨粗鬆症治療の経過観察には、骨量測定、骨代謝マーカー、脊椎エックス線写真による定期的な評価やQOLや骨折リスクの評価が有用である。骨量測定による評価の場合、治療前後で同一の機種で行い、原則としてDXAおよびpQCTを用いて行う。MDは診断基準には採用されているが、末梢皮質骨の測定、測定誤差の面から治療効果の評価には適さない。QUISは骨粗鬆症における大腿骨近位部骨折リスク評価のためのスクリーニング法としてその有効性が報告されているが、いまだ確定診断の方法としては確立しているとは言えない⁵⁾。

こうした骨量増加は治療開始後一定の期間を経て初めて判定されるのに対して、骨代謝マーカーは治療後より早期に改善が認められ、かつその後の骨量増加の予測因子となることからも、治療効果の早期判定に有用とされる。骨代謝効果の強い薬物を投与している患者では、治療開始前に同時測定した骨吸収マーカー、骨形成マーカーについて、治療開始から6ヶ月以内に2回目の測定を行う。実地診療では、BAP、P1NP、TRACP-5bをはじめとする日内変動が小さい骨代謝マーカーが使いやすく、腎機能の影響も受けにくく、腎機能低下を有する場合や高齢者でも用いやすい⁴⁰³⁾。

脊椎エックス線による治療効果の評価では、治療経過中における新規骨折の有無についての評価が重要であり、脊椎圧迫骨折を判定する場合には定量的評価法(QM)または半定量的評価法(SQ)を用いて行う²⁰⁹⁾。

骨粗鬆症治療の経過観察に際しては、骨折の有無、疼痛などの自覚症状、運動機能の評価、身長低下などの理学所見、さらに副作用の観察が重要である。その際、血中カルシウム、尿中カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ、クレアチニン値をはじめ肝機能、腎機能などの生化学検査も副作用発現や治療効果の評価に用いる。

CQ 実地診療における治療効果の評価はどのようなタイミングで行うか

骨量測定のタイミングについては最小有意変化を参考に決めることが原則である一方で、保険診療上は4ヶ月ごとに1度行うことが可能であり、定期的に実施して治療効果を評価する。骨代謝マーカー測定については、保険診療上、治療薬の選択時に1回、その後の6ヶ月以内の治療効果判定時または治療薬を変更後6ヶ月以内に1回測定して治療効果を評価する。骨吸収抑制薬の場合、治療開始3～6ヶ月後に骨吸収マーカーを再測定し、また、6ヶ月から1年程度の間隔で骨形成マーカーを再測定する。テリパチド(連日投与)の場合、治療開始1～3ヶ月後にPINPが上昇すれば有効と報告されており³⁷³⁾、薬物の特性に応じた骨代謝マーカーの測定を治療効果の評価の際に用いる。また、治療効果および副作用発現の有無を評価するため、3～6ヶ月に1度程度の血液検査、尿検査が推奨される。

CQ 実地診療における治療継続・変更・中止の判断のポイントは

実地診療における骨粗鬆症治療のうち、薬物療法については原則単剤投与から開始し、その後の経過観察で効果が不十分な場合や頭打ちになった場合、重症例や骨折リスクの高い場合においては、より効力の強い薬物か、作用機序の異なる薬物の併用を考慮する。(Adequate Treatment of Osteoporosis : A-TOP) JOINT-02では、アレンドロネートと活性型ビタミンD₃製剤との併用により治療開始早期から新規椎体骨折抑制効果が認められること、既存椎体骨折を2つ以上有する場合やSQグレード3の椎体骨折を有する場合においてより併用の効果が高いことなどが明らかになっている³⁴⁴⁾。

薬物治療をいつまで行うかという点についてのコンセンサスはないが、効果と安全性が確認されている間(3～5年間)は継続可能と考えられる。長期治療を継続する場合はベネフィットとリスクを考慮する。多くの治療薬の効果は可逆的であり、投薬中止により元の骨代謝状態に戻ると考えられる。また、

薬物の中止に際しては、それに伴う急速な骨量減少が起こりうるので、注意深く経過観察を行うことが重要になる。

また、薬物治療を継続する場合において経過観察中に有意な骨量減少が認められた場合には治療内容のチェックを行うことが望ましい。また、治療中にもかかわらず椎体変形や骨折が生じてしまった場合や、胃腸障害などの副作用により治療継続が困難な場合にも治療内容のチェック、変更を行う。骨吸収抑制薬による治療の効果の評価では、治療開始3～6カ月後の骨吸収マーカーが最小有意変化を超えて変化している、または閉経前女性の基準値内に維持されている場合には治療継続とする。また、同薬による治療に際して、**骨形成マーカーは骨吸収抑制に応じた二次的変化を反映し骨吸収マーカー低下に3カ月程度遅れて低下すると考えられる**。そのため、同薬による治療開始6カ月～1年後の骨形成マーカーが基準値内に収まらない場合には治療内容の変更を考慮し、長期投与によって骨代謝マーカーの基準範囲下限以下に過剰抑制されている場合には休薬や中止などの薬物調節を考慮する（V-C.b.(2)骨代謝マーカーによる治療効果の判定の図28参照）。副甲状腺

ホルモン薬テリパラチドでは生涯にわたって2年内（連日投与製剤）、あるいは18カ月以内（週1回投与製剤）でのみ投与が認められており、治療期間後には他剤への切り替えを行う。また、高齢者などで治療継続に問題が認められる場合には、家族や介護者による服薬管理など、服薬アドヒアランスの改善を進める。

まとめ

実地診療における骨粗鬆症治療効果の評価と管理においては、骨量、骨代謝マーカー、椎体変形、骨折リスク、QOLを中心とした定期的なモニタリング、フォローアップが必要となる。実際には、治療効果の評価を実施した上で、本人の治療意欲、ライフスタイル、服薬アドヒアランスなどを考慮した治療法の選択も行われる。近年、ビスホスホネート治療継続における定期的再評価の必要性が示される^{404,405}など、実地診療における投与期間と休薬に関する考え方は、治療ターゲット指標の確立とともに今後整備が進むものと期待される。

D. 骨粗鬆症の一般的な治療（薬物以外）

a. 食事指導

CQ 栄養全体におけるカルシウムの位置づけは

カルシウムは骨のミネラル成分の重要な構成栄養素であり、骨粗鬆症の予防、治療に不可欠な栄養素である。**成人男性では体内に約1,000gのカルシウムを有し、その99%は骨に存在する。**ただし、骨の健康にかかわる栄養素は多く、カルシウムのみが重要というわけではない。カルシウム摂取量を増やすことは骨粗鬆症の予防、治療に有効であるが、腸管からのカルシウムの吸収量は、ある摂取量以上ではプラトーになる。また、腸管からのカルシウムの吸収はビタミンDの栄養状態によっても影響を受ける。さらに、吸収されたカルシウムが骨に沈着するかどうかは骨形成の状態によって決まる。したがって、カルシウム摂取量のみを考えるのではなく、栄養素全体の摂取、バランスを考えることが重要である。

CQ 治療のためにはカルシウムをどれくらい摂取すればよいか

治療のためのカルシウム単独の有効性レベルは低い（グレードC）。しかし、さまざまな骨粗鬆症治療薬の効果をより高めるための基礎的な栄養素としてカルシウム摂取は重要である^{406,407)}。

健康な人を対象に策定されている「日本人の食事摂取基準2015年版」ではカルシウムの推奨量は表24のように示されている⁴⁰⁸⁾。成人期以降の値は

表24 カルシウムの推奨量（mg/日）

年齢	男性	女性
12～14（歳）	1000	800
15～17（歳）	800	650
18～29（歳）	800	650
30～49（歳）	650	650
50～69（歳）	700	650
70歳以上	700	650

厚生労働省：日本人の食事摂取基準2015年版より
耐容上限量（過剰摂取による健康障害の予防のための値）は成人の場合
男女とも2,500mg/日

低めに設定されているが、これは成長期に推奨量のカルシウムを摂取し、十分な骨量獲得があった場合を想定しての値といえる。また、成人期以降については骨量が維持されているものとして数値が算出されているが、仮に年間の骨からのカルシウム減少を1%程度と仮定すると、骨量を維持するためには、約100mgの上乗せをする必要がある。

カルシウム摂取と骨密度、骨折に関する最近のメタアナリシスでは、大腿骨近位部骨折の発生率とは関連はないとの報告もあるが⁴⁰⁹⁾、小児の骨密度に対してはわずかな上昇効果がみられ⁴¹⁰⁾、カルシウム摂取量が少ない場合には骨折の発生が多いこと^{411,412)}、カルシウムとビタミンDを組み合わせることにより骨密度上昇効果、骨折予防効果があること⁴¹³⁻⁴¹⁵⁾などが示されている。

これらの結果から骨粗鬆症の治療のためには1日700～800mgのカルシウム摂取が勧められる。ただし、同時に食事からのビタミンDの摂取も考慮すべきである。日本人のビタミンDの主な供給源は魚類である。また、ビタミンDは紫外線に当たることで皮膚でも合成される。1日15分程度の適度な日照暴露も必要である⁴¹⁶⁾。

日常のカルシウム摂取量の推定は、巻末の付表4のカルシウム自己チェック表を用いて行うことができる⁴¹⁷⁾。

近年、日本人若年女性は、やせ志向によるエネルギー・栄養素摂取量の減少、過度の紫外線対策、身体活動量の低下などにより、カルシウムの栄養状態は必ずしも良好といえない者も多く、これらへの対応を考慮する必要もある。

● カルシウムサプリメントの健康リスク

近年、カルシウム摂取と心血管疾患の関係が報告されている⁴¹⁸⁾。これはカルシウム薬やカルシウムサプリメントの使用により、心血管疾患のリスクが高まる可能性があるというものである。ただし、同じ量のカルシウムを食品として摂取した場合には、そのようなリスクの上昇はなく、栄養素としてのカルシウムの特徴とも考えられている。

また、これらの報告は海外のものであり、日本と

はカルシウム摂取水準、血清脂質状態、肥満状態などが異なると思われ、結果をそのままわが国に当てはめることには問題も多いと思われる。

高用量のカルシウムを摂取することにより、急激に血清カルシウム濃度が上昇する可能性が考えられるところから、現時点では、サプリメント、カルシウム薬として1回に500mg以上を摂取しないように注意する必要がある。また、ビタミンDとの併用時には高カルシウム血症にも注意が必要である。

CQ 治療のためにはカルシウムのほかにどのような栄養素が必要か

治療のためにはビタミンD、ビタミンKは不可欠である。食事で十分な摂取が望めない場合には薬物としての投与も考慮する必要がある。

ビタミンDは特に高齢者で不足状態にある例が多いことが報告されており^{419,420}、原因として脂質の吸収低下、皮膚でのプロビタミンD生成の減少、日光暴露の減少などが考えられる。血中の25(OH)Dを測定することによりビタミンDの栄養状態を推定することができるが、25(OH)Dの測定は、現時点では保険適用にはなっていない。

ビタミンKは緑の葉の野菜、納豆に多く含まれて

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^{423,424}

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 (魚類、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)	

おり、これらの摂取頻度を知ることにより摂取水準を推定することができる(巻末の付表5)⁴²¹。ビタミンKの摂取量が少ないことが推定される場合には血中のucOCを測定し、高値を示す場合にはビタミンKが多い食品の摂取を勧める。

その他、マグネシウム、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸などは通常の食事で摂取できるが、摂食量が少ない場合には、ビタミン薬やサプリメントなどの使用も考慮する必要がある。

ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸はホモシスティン代謝にかかわるビタミンであり、これらのビタミン摂取量が少ない場合には、血中ホモシスティン濃度の上昇がみられる⁴²²。高ホモシスティン血症は骨密度とは独立した骨折の危険因子であることが示されており、適量のビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸の摂取が必要である。

CQ 治療時に避けるべき食品はあるか

骨粗鬆症の食事では、エネルギーおよび栄養素をバランスよく摂取することが基本であり、特に避けるべき食品はない。しかし、リン、食塩、カフェイン、アルコールの過剰摂取は控えるように心がける(表25)。

評価と推奨

食事指導における評価と推奨摂取量を表26に示す。

表26 推奨摂取量

栄養素	摂取量
カルシウム	食品から700～800mg (サプリメント、カルシウム剤を使用する場合には注意が必要である)(グレードB)
ビタミンD	400～800IU(10～20μg)(グレードB)
ビタミンK	250～300μg(グレードB)

D. 骨粗鬆症の一般的な治療（薬物以外）

b. 運動指導

CQ 運動によって骨密度は上昇するか

運動介入の骨密度への影響を検討した臨床研究は、骨粗鬆症患者よりもむしろ健常者を対象としたものが多く、閉経後女性に対する運動の骨密度維持・上昇効果（対照に比べて）が報告されている。

Bonaiuti らの Cochrane Systematic Review によると⁴²⁴⁾、有酸素荷重運動により腰椎骨密度は 1.79%，ウォーキングにより腰椎および大腿骨近位部骨密度は、それぞれ 1.31%，0.92% 上昇する。Howe らの Cochrane Systematic Review によると²⁶⁸⁾、運動により大腿骨近位部および腰椎骨密度は、それぞれ 1.03%，0.85% 上昇する。特に、下肢筋力訓練により大腿骨近位部骨密度は 1.03%，複合運動（荷重運動・筋力訓練）により腰椎骨密度は 3.22% 上昇する。最近の Polidoulis らのメタアナリシスによると⁴²⁵⁾、下肢の運動（荷重運動・筋力訓練）により、脛骨遠位部海綿骨および骨幹部皮質骨骨密度（pQCT で測定）は、それぞれ 0.87%，0.89% 上昇する。また、太極拳は骨密度維持に有用である⁴²⁶⁾。

以上の成績は、閉経後女性において、骨密度維持・上昇には荷重や筋力が重要であることを意味し、適切な運動は大腿骨近位部および腰椎（臨床的に重要な部位）の骨密度上昇に有用であることを示唆している⁴²⁷⁾。

CQ 運動は骨折予防に有効か

運動により骨折を予防するためには、骨密度上昇はもとより、背筋を強化して椎体骨折を予防することや、運動機能を高めて転倒を予防することも重要である。

Sinaki らは⁴²⁸⁾、閉経後女性に対し、背筋の最大筋力の 30% の負荷を背負って行う背筋強化訓練（1日 10 回、週 5 回）を 2 年間のみ指導し（RCT）、訓練開始後 10 年時に再評価を行った。対照群に比べて運動群では、背筋力と腰椎骨密度は有意に高く、椎体骨折発生率は有意に低いことを報告した（椎体骨折数 / 調査椎体数：4.3% vs. 1.6%）。

運動介入の転倒予防効果を検討した臨床研究は、高齢者を対象としたものが多い。Gardner らのメタ

アナリシスによると⁴²⁹⁾、高齢者において運動は転倒予防と転倒により生じる外傷に対する医療費の削減に有用である。Howe らの Cochrane Systematic Review では²⁶⁸⁾、運動により骨折リスクは低下しないとの結果が得られている（オッズ比：0.61, 95% CI：0.23 ~ 1.64）。しかし、Gillespie らの Cochrane Systematic Review では²⁸⁰⁾、転倒リスクは、種々の運動により低下すること（リスク低下率：グループエクササイズ 15%，ホームエクササイズ 22%），太極拳（バランス改善効果がある⁴³⁰⁾）により 29% 低下すること、そして骨折リスクは、運動指導により 66% 低下することが報告されている。また、Karlsson らのメタアナリシスでも⁴³¹⁾、転倒リスクは、運動指導（主としてバランス訓練・筋力訓練）により低下すること（リスク低下率：グループエクササイズ 22%，ホームエクササイズ 34%），太極拳により 37% 低下することが報告されている。転倒予防には、筋力訓練・バランス訓練が有用であるが、その効果は転倒の既往のある高齢者で高い²⁸⁰⁾。

以上の成績は、背筋強化訓練は椎体骨折予防に有用であること、筋力訓練・バランス訓練を中心とした運動指導は、高齢者（特に転倒の既往のある高リスクの高齢者）において転倒予防に有用であることを示唆している。また、運動は転倒による骨折の予防に有用であるとの報告がある²⁸⁰⁾。

CQ 運動指導の具体的な内容は

運動指導の主な目的は、骨密度上昇、背筋強化、転倒予防などにより骨折予防に寄与することである。上述のエビデンスを参考にし、安全性を考慮に入れたうえで、骨粗鬆症患者に対する運動指導を考える必要がある。骨粗鬆症患者に対して施行可能な運動指導として、骨密度を上昇させるための有酸素荷重運動・筋力訓練、椎体骨折を予防するための背筋強化訓練、転倒を予防するための筋力訓練・バランス訓練の効果が参考となる。

閉経後の骨量減少・骨粗鬆症患者（年齢：49 ~ 75 歳、平均：65 歳）において、ウォーキング（8,000 歩 / 日、3 日以上 / 週、1 年）は腰椎骨密度を 1.71% 上昇させ

表27 運動療法の主なエビデンス

対象	文献	運動の種類	期間	成績	エビデンスレベル
閉経後女性 平均年齢：68歳	438	片脚起立訓練、毎日	6カ月	大腿骨近位部骨密度上昇効果なし	II
55歳以上の男女 年齢：55～74歳	439	筋力訓練（1RMの40%および80%）2～3日/週	40週	大腿骨近位部・腰椎骨密度上昇	III
閉経後骨量減少女性	440	複合運動（荷重運動、筋力訓練、バランス訓練）3日/週	52週	大腿骨近位部骨密度上昇	II
閉経後骨粗鬆症女性 年齢：45～70歳	441	太極拳 1日/週のグループエクササイズ+3日/週のホームエクササイズ	9カ月	大腿骨近位部骨密度上昇	II
高齢女性 平均年齢：69歳	442	筋力訓練 1～2日/週	12カ月	脛骨骨幹部皮質骨骨密度(pQCT) 上昇効果なし	II
閉経後骨粗鬆症女性 年齢：55～75歳	436	プロプリオセプション訓練と大腿四頭筋訓練（1RMの50～80%の負荷）2日/週	18週	転倒発生率低下（運動プログラム終了後24週時）相対リスク：0.263, 95% CI：0.10-0.68	II
転倒既往のある高齢女性 平均年齢：71.0歳	443	複合運動（歩行訓練、荷重運動など）	1年 5.5週のRCTのフォローアップ	転倒発生率低下 相対リスク：0.61, 95% CI：0.40-0.94	II, IVa
75歳以上の高齢者 閉眼片脚起立時間≤15秒	437	片脚起立訓練（フラミンゴ療法：バランス訓練）3回/日、毎日	6カ月	転倒者数減少 運動群：14.2%，対照群：20.7%	II
高齢骨量減少女性 年齢：70～73歳	445	バランス訓練、下肢筋力訓練、荷重運動 1日/週のグループエクササイズおよび毎日のホームエクササイズ	平均7.1年 6カ月のRCT 後ホームエクササイズでフォローアップ	大腿骨近位部骨折発生率低下傾向 相対リスク：0.68, 95% CI：0.34-1.32	II, IVa

1RM: one repetition maximum

ることが報告されている⁴³²⁾。また、ウォーキング（30分/日）と筋力訓練（2日/週、1RMの40%の負荷で8～10回/日から開始）は骨密度維持に有用である⁴³³⁾。

椎体骨折が1つ以下の患者においては、上述のSinakiらの背筋強化訓練は良い適応である⁴³⁴⁾。

転倒予防には、週に2～3日以上の筋力訓練・バランス訓練が有用とされている⁴³⁵⁾。閉経後骨粗鬆症患者において、プロプリオセプション（固有受容感覚）訓練と大腿四頭筋訓練（1RMの50～80%の負荷）（2日/週、18週）は、転倒リスクを低下させる（相対リスク：0.263, 95% CI：0.10～0.68）⁴³⁶⁾。75歳以上の高齢女性（閉眼片脚起立時間が≤15秒）において、バランス訓練（片脚起立訓練：フラミンゴ療法1分×3セット/日、6カ月）は、転倒発生率を低下さ

せるとされている⁴³⁷⁾（フラミンゴ療法群14.2% vs. 対照群20.7%）。

有効性を示すさまざまな報告があるが、骨粗鬆症患者に対する運動処方は、年齢、活動性、転倒リスク、骨粗鬆症重症度（椎体骨折数）などを考慮に入れて選択することが重要である。

評価と推奨

最近の臨床試験の成績を表27に示すが^{436-443,445)}、運動が骨の健康におよぼす効果は、多くのRCTを解析したシステムティックレビューおよびメタアナリシスの報告が参考となる。閉経後女性に対する運動介入には、骨密度を上昇させる効果がある（グレードA）。また、骨折を抑制するとの報告がある（グレードB）。

D. 骨粗鬆症の一般的な治療（薬物以外）

C. 理学療法、疼痛対策および手術

骨粗鬆症の疼痛には、骨折に由来する疼痛（骨折治癒とともに軽快する急性疼痛と骨折治癒が遷延した場合の慢性疼痛）と脊柱変形に由来する慢性疼痛がある。本項では可能な限り急性疼痛、慢性疼痛を区別してエビデンスを紹介する。

CQ 骨粗鬆症の疼痛に対して物理療法は有効か

理学療法は大きく運動療法と物理療法に分けられるが、運動療法は運動指導の項に譲り、本項では物理療法について述べる。物理的エネルギーによる鎮痛法は、温熱療法、光線療法、電気療法などに分けられる。これらの物理療法は経験的に骨粗鬆症の慢性腰背部痛に有効であると考えられているが、個別の治療法に対するRCTは少ない。骨粗鬆症患者においては、物理療法が慢性腰背部痛や機能回復に有効であったという報告^{446,447}と、効果がなかったという報告⁴⁴⁸がある。パルス電磁場療法(PEMF)⁴⁴⁹や経皮的電気神経刺激(TENS)⁴⁵⁰も骨粗鬆症患者の慢性疼痛に対して有効であったという報告がある。整骨術の慢性疼痛に対する除痛効果は偽施術群と比べて有意差がない⁴⁵¹。今後、個別の物理療法に対するRCTおよびメタアナリシスが望まれる。

CQ 骨粗鬆症の疼痛に対して有効な薬物は

表28に骨粗鬆症治療薬の除痛効果について提示する。カルシトニン薬の除痛効果については多くのRCTが報告されており、それらをまとめたメタアナリシスにより、椎体骨折に由来する急性疼痛に対する除痛効果は証明されている^{452,453}。ただし慢性疼痛に対しての除痛効果を支持する十分なエビデンスはない⁴⁵³。

骨粗鬆症の標準治療薬であるビスホスホネート薬に関しては、プラセボ、他剤との比較で骨粗鬆症性疼痛（急性、慢性の区別なし）に対して除痛効果ありとする報告⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁶や慢性疼痛に対して除痛効果があるとする報告が出てきた^{457,458}。また、ビスホスホネート間の比較報告もいくつかあるが、薬物の種類が多いため一定の見解は得られていない⁴⁵⁹⁻⁴⁶¹。今後、薬物間の比較とメタアナリシスが望まれる。

テリパラチド（連日製剤）の除痛効果は、観察研究⁴⁶²⁻⁴⁶⁴、RCT⁴⁶⁵、および複数のメタアナリシス⁴⁶⁶⁻⁴⁶⁸によって除痛効果（急性、慢性を含む）が証明されており、投与中止後もその効果は持続する⁴⁶²⁻⁴⁶⁴。テリパラチドの除痛効果はビスホスホネートの服用歴のない患者でより大きい⁴⁶⁹。

CQ 腰背部痛に対するブロック療法などの効果は

骨粗鬆症患者においては、他の脊椎疾患と同様、トリガーポイント注射、椎間関節ブロックなどが有効と考えられている。RCTでは、急性疼痛に対する神経根ブロックの有効性を示す報告⁴⁷⁰がある一方で、慢性疼痛に対して椎間関節ブロックの効果はないとする報告⁴⁷¹もある。慢性疼痛を対象とした唯一のメタアナリシスでは、対象症例や方法の差などから比較が困難であり、今なお結論はだせないとしており⁴⁷²、その後も新たなエビデンスはでていない。今後質の高いRCTが望まれる。

CQ 腰背部痛に対する手術療法の効果は

近年、骨粗鬆症性椎体骨折に対して経椎弓根的に椎体内にリン酸カルシウム骨セメントを注入して固める椎体形成術(vertebroplasty、以下VP)あるいは挿入したバルーンを膨らませることで椎体の圧潰を整復してから骨セメントで固める後弯矯正術(balloon kyphoplasty、以下KP)が広く行われるようになってきた。しかし、2009年にVPと偽手術を比較したRCTが相次いで報告され、急性期から亜急性期の疼痛に対しても⁴⁷³、慢性期を含む疼痛に対しても⁴⁷⁴VPの有効性は認められないという結果であった。同年、保存療法を対照とした3ヵ月間の比較研究でもVPの急性期から亜急性期の疼痛に対する有効性は認められなかった⁴⁷⁵。その翌年、同じグループが、1年まで調査期間を伸ばし、VPは術後1ヵ月でのみ疼痛改善に優れていたという結果を報告した⁴⁷⁶。同様にVPは術後2ヵ月では有効だが1年では差がないという報告⁴⁷⁷がある一方で、術後1年の時点でも疼痛、QOLとともにVP群で優れていたという報告もある⁴⁷⁸。またKPについては、保存療法との比較で

表 28 疼痛に対する薬物治療の効果

対象	文献	例数	研究デザイン	結果	エビデンスレベル
椎体骨折に由来する急性、慢性疼痛	453	13 の RCT (589)	メタアナリシス（カルシトニンの除痛効果に対するメタアナリシス、1週～6カ月）	急性疼痛に対しては除痛効果があるが、慢性疼痛に対しては除痛効果を支持する十分な証拠はない	I
高齢女性（平均 79.8 歳）中等度の腰痛あり	455	194	open label RCT（アレンドロネートとエルカトニンの疼痛、QOL 改善の検討、6カ月）	除痛効果は両者で認めるが、1, 2, 6M いずれもアレンドロネートが優れる	II
高齢女性（平均 72 歳）骨折既往あり	456	7736	RCT（年 1 ゾレドロン酸 iv とプラセボの比較、24 カ月）	ゾレドロン酸 iv で腰痛が改善し、腰痛のある日数、腰痛により安静を有する日数が有意に減少した。	II
高齢女性（平均 70 歳）骨折既往あり NRS=4 以上の疼痛あり	457	710	open label RCT（週 1 リセドロネートと連日 PTH の除痛効果を比較、18 カ月）	除痛効果については有意差なし、BMD は PTH 優位	II
高齢女性（平均 76 歳）新鮮骨折除く	460	68	open label RCT（週 1 リセドロネートと連日ミノドロン酸内服の検討、24 週）	ミノドロン酸はより早期に除痛効果がみられたが、群間に有意差なし	II
高齢女性（平均 68 歳）	461	600	open label RCT（ゾレドロン酸とアレンドロネートの QOL, BMD 比較検討、12 カ月）	疼痛改善効果は骨折既往有り群でゾレドロン酸が有意に優れる。骨折既往無し群では有意差なし。	II
高齢女性（平均 71 歳）骨折既往あり	462	1581	観察研究（PTH 使用患者の骨折発生、腰痛の検討、36 カ月）	腰痛は VAS 57.8 から 26.3 に改善し、PTH 中止後も効果は継続した	III
高齢男女（平均 75 歳）、女性 92.3%, 62.6% が骨折既往あり	463	1671	観察研究（PTH 使用患者の骨折発生、腰痛の検討、24 カ月）	腰痛は VAS で平均 42.3 から 3 M で 31.8, 12 M で 27.5 に改善した	III
高齢女性（平均 74 歳）骨折既往あり	464	306	観察研究（PTH 使用患者の骨折発生、腰痛の検討、36 カ月）	腰痛は VAS で 18 M で変化 21.2, 36 M で 23.5 減少し、PTH 中止後も効果継続	III
高齢女性（平均 70 歳）骨折既往あり	469	1600	観察研究（PTH 使用患者で BIS 使用歴あり群、なし群での除痛効果、QOL 検討、36 カ月）	PTH による除痛効果は BIS 服用歴なし群で有意に改善、PTH 終了後も効果継続	III

疼痛改善が術後 1 年⁴⁷⁹ あるいは 2 年⁴⁸⁰ まで認められたという。2012 年のシステムティックレビュー⁴⁸¹ では、① VP は偽手術と比べて差はない（レベル I）、② 保存的治療と比べて短期的な除痛効果がある（レベル II）、③ KP は VP と比べて骨折椎体の整復という点では優れる（レベル II）、④ KP は費用対効果の面で有効な治療とは言えない（レベル II）、⑤ いずれも骨粗鬆症性椎体骨折に対する標準的な治療として推奨できるだけのエビデンスはないと結論づけている。今後、より多くの偽手術対照臨床試験が求められる⁴⁸¹。VP と KP を比較したメタアナリシス⁴⁸² では、高度の椎体変形に対しては KP のほうが優れているかもしれないとしている。どちらの治療法も隣接椎体の遅発性骨折が多いという問題が指摘されている⁴⁸³。

椎体骨折後の遅発性麻痺や脊柱変形による疼痛に対する手術療法として、主にインプラントを用いた脊椎固定術、脊椎短縮術などが行なわれる。これらは手術以外には解決する方法がない症例に対する選択肢であり、RCT の対象にはならない。いずれも短期成績はおおむね良好であるが、長期成績では、骨脆弱性に起因するインプラントの脱転などが問題となる。

評価と推奨

物理療法に関しては、経験的な有効性は示されているものの、RCT は少なく、個々の物理療法に対する個別の検証が必要である（グレード C）。

薬物の除痛効果については、メタアナリシスによりカルシトニンは急性期疼痛に対して、PTH は急性、慢性いずれの疼痛に対しても有効性が認められているが（グレード A）、ビスホスホネートはいくつかの無作為化臨床試験にとどまり、メタアナリシスが必要である（グレード B）。

ブロック療法に関しては、骨粗鬆症を対象としたメタアナリシスの結果では、有効性または無効性が確定できない（グレード C）。

手術療法に関して、椎体形成術、後弯矯正術は有効性がないという報告と短期的除痛効果に優れるという報告が混在しており、一定の見解が得られていない。今後さらに多くの RCT が必要である（グレード C）。また、インプラントを用いる各種の脊椎固定術は、主に麻痺などの重篤な症状を有する骨粗鬆症患者に対して行われる方法であるため、適応や方法は個々の症例の状況に応じて決めざるをえないのが現状である（グレード C）。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

a. 骨粗鬆症薬物治療における一般的な注意点

CQ 服薬順守を高めるには

骨粗鬆症の薬物治療における服薬状況は、治療開始後1年で45.2%が処方どおりの服薬ができず、5年以内に52.1%が脱落してしまうとされる⁴⁸⁴⁾。服薬順守率が不足した例では骨折の抑制率が低下し^{485,486)}、結果的に医療費の削減に結びつかない⁴⁸⁷⁾ばかりでなく、施設利用の必要性が高まるとされる⁴⁸⁸⁾。

服薬順守率の低下要因としては、高齢で他に多くの薬物を服用していること、ADLが低下していること、喫煙などがあげられている⁴⁸⁹⁾。このような状況はビスホスホネート薬に限らず、SERMでも観察される⁴⁹⁰⁾。これらの服薬率低下要因には、すべての薬物に共通の要因と各薬物に特異的な要因がある(表29)⁴⁹¹⁾。また、大腿骨近位部骨折を起こした例において骨折後の骨粗鬆症治療薬処方率は低く、女性で9.2%、男性では3.4%の例で処方されたにすぎないとされる⁴⁹²⁾。処方率が低く、さらに服薬順守率が低いため、続発する骨粗鬆症性骨折の発生を抑制できないことが問題となる。表30に服薬順守に影響を与える

表29 服薬順守率の低下要因(文献491より引用・改変)

薬物	理由	中止例中の頻度
すべての薬物に共通	治療への無理解	11%
	費用負担	5~12%
	他の健康上の問題 (低ADL、喫煙など)	2~10%
	薬物への不信	3~5%
	服薬動機の不足	21%
	他剤への変更	19%
アレンドロネート	胃腸障害	48~52%
	骨格筋に対する作用	5~10%
	服薬の不便さ	14%
リセドロネート	胃腸障害	15%
	その他の副作用	5%
ラロキシフェン	血栓	30%
	副作用への不安	6~30%
	下肢の不快感	5%
	下肢の痙攣	4%
	浮腫	3%

る要因を示す^{489,491,493)}。

これらの解析結果はすべて欧米における集計であり、わが国の実情にはそぐわない記載もある。わが国独自のエビデンスとして認められるものはない。服薬順守の向上をもたらす方策について、欧米のエビデンスを以下にまとめた。

● 個人レベルでの教育とコンサルテーション

患者集団を2群に分け、一方には一般的な教育パンフレットを提示し、他方には個人レベルでカルシウム摂取の指導を行った。個人レベルの指導がよりよい服薬順守をもたらすことはなかった⁴⁹⁴⁾。

● モニター

何もモニターすることなく漫然と薬物を投与しているだけの群に比べ、看護師がモニターに積極的にかかわることや、骨代謝マーカーを測定することは、明らかに服薬順守を向上させた⁴⁹⁵⁾。

● 効果的な診療形態

患者の診断から投薬にいたる過程において病院医師、看護師、薬剤師、家庭医間の連携を強化することは重要であり、全関係者が一致して服薬の重要性を繰り返し患者に訴えることが、地味ではあるが、最も効果的な服薬順守向上の方法と考えられる⁴⁹¹⁾。

● Fracture Liaison Service (FLS)

FLSは脆弱性骨折の二次予防とともに、服薬順守の向上にも最も有力な手段と考えられる⁴⁹⁶⁾。わが国では、Osteoporosis Liaison Serviceとして活動が始まっている。

CQ カルシウムやビタミンDの必要性は

カルシウム薬と天然型ビタミンD薬については多数の臨床試験で基礎薬として投与しているが、保険適用上通常の骨粗鬆症に投与可能なのはカルシウム薬に限られる。カルシウムサプリメントに関しては、1回500mg以上の投与で心血管障害リスクが高まつたとの報告があり、注意を要する^{497,498)}。天然型ビ

表30 骨粗鬆症治療薬の服薬遵守に影響を与える要因(文献489,491,493より引用・改変)

服薬遵守良好に関連する要因	服薬遵守不良に関連する要因
新規骨折の発生	痛みの存在
既存椎体骨折	副作用
定期的な運動の習慣	骨密度を測定していないこと
早期閉経	骨密度の結果を理解していないこと
骨粗鬆症の家族歴	睡眠導入薬の使用
服薬を継続する意思	胃腸障害に対する服薬
骨密度や骨代謝マーカーの測定と結果の説明	ビスホスホネート薬では連日服用が週1回服用よりも劣る
女性	制酸薬の投与
合併症が少ないとこと	喫煙
非経口薬への変更	
鎮痛薬の使用	
ステロイド薬の使用	

表31 骨粗鬆症治療薬の使用上の注意点

薬物	留意点
カルシウム薬	便秘、胸焼け 血管障害助長との報告 ^{497,498)} (注1)
女性ホルモン薬	ホルモン補充療法ガイドライン参考 ⁴⁹⁹⁾
選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)	深部静脈血栓 (注2) や視力障害に注意 ^{500,501)}
活性型ビタミンD ₃ 薬	高カルシウム血症 (注3)
ビタミンK ₂ 薬	ワルファリン投与例は禁忌
カルシトニン薬	悪心、顔面潮紅
副甲状腺ホルモン薬	骨肉腫、悪性腫瘍の骨転移例は禁忌 恶心、嘔吐、頭痛、倦怠感 (注4) 使用期間に注意 (注5)
ビスホスホネート薬	胃腸障害は連日服用製剤の方が週1回製剤よりも多い。 顎骨壊死 (注6)、非定型大腿骨骨折
デノスマブ	低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折

タミンDについては、1日あたりビタミンD₃400IU、カルシウム610mg、マグネシウム30mgとなる配合薬がデノスマブ投与に伴う低カルシウム血症の治療および予防の適応を有する。活性型ビタミンD₃薬の併用については、「V-E.b.(12)薬物の併用療法」の項を参照されたい。

CQ 主な骨粗鬆症治療薬の投与上の注意点は

骨粗鬆症の治療薬として主に使用される薬物にはそれぞれ使用上の注意事項がある。これらの注意事項を文献と添付文書からまとめた(表31)。

薬物に関する「有効性の評価(A, B, C)」

骨密度上昇効果

- A. 上昇効果がある
- B. 上昇するとの報告がある
- C. 上昇するとの報告はない

骨折発生抑制効果(椎体、非椎体、大腿骨近位部骨折のそれぞれについて)

- A. 抑制する
- B. 抑制するとの報告がある
- C. 抑制するとの報告はない

次ページ以降の「各薬物の特徴とエビデンス」の項では、骨密度と骨折に対する有効性を上図のように評価した。評価の詳細な基準については、巻頭のガイドライン作成手順を参照のこと。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

b. 各薬物の特徴とエビデンス

(1) カルシウム薬

CQ 薬物の特徴は

カルシウムは骨の構成成分であり、骨にとっては必要不可欠な栄養素である。カルシウム摂取量が不足すると、副甲状腺ホルモンの分泌亢進を介した骨代謝回転の亢進により骨吸収が増加し骨量が減少する。カルシウム薬投与によりカルシウムが充足すると副甲状腺ホルモンの分泌が抑制され、骨の代謝回転が低下し骨吸収も減少する。明らかにカルシウム摂取不足が骨粗鬆症の病態に影響を与える場合（胃腸管切除、乳糖不耐症、極度の少食、神経性食欲不振症など）や、続発性副甲状腺機能亢進症を伴っている場合には、カルシウム薬投与の効果が期待できる。また、カルシウム薬は単剤で用いられることが多い。ビスホスホネート薬との併用では、その吸収を阻害しないために、両薬剤の服用間隔を十分にあける必要がある。

カルシウム薬には多くの製剤があるが、現在骨粗鬆症に適応を有するのは、L-アスパラギン酸カルシウムとリン酸水素カルシウムのみである。カルシウム薬を処方する場合には、製剤によってカルシウムを含有する量が異なるので注意が必要である。投与量に関してこれまでの報告では 500～2000mg の補充療法が行われているが、投与量は正確には食事からのカルシウム摂取量との総和で決定されなければならない⁵⁰⁴⁾。

最も頻度の高い副作用は胃腸障害である。個人のカルシウム吸収能を越えてカルシウム薬が投与された場合には便秘を起こすことが多く、便秘の発生は投与量を減じる目安となる。またカルシウム薬のみの投与により高カルシウム血症を起こすことはまれであるが、活性型ビタミンD₃薬と併用されている場合には高カルシウム血症を発症する可能性があるため、血清カルシウム値や尿中カルシウム/クリアチニン比（0.3～0.4 以上が高カルシウム尿症の目安となる）に対する注意が必要である。また、心血管合併症などの副作用発生については、リスクを上昇させるとの報告^{418,497,498,505)}がある一方、リスクを上昇させないとの報告⁵⁰⁶⁾もあり、一定の見解は得られて

いない⁵⁰⁷⁾。しかし、カルシウムの過剰な摂取には注意が必要で、カルシウム薬の効果が食事からのカルシウム摂取量により変わってくることを考えれば、食事からのカルシウム摂取量とカルシウム薬投与の総量で1日に 1000mg 程度がよいといわれている⁵⁰⁸⁾。また1日に 500mg 以上のカルシウム薬投与が必要な場合には、2回以上に分けて内服することが望ましい⁵⁰⁷⁾。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

治療薬としてのカルシウム薬の骨密度上昇効果については、有効とするものと、有意な効果が見られなかつたとする報告に分かれるが、Shea ら⁴¹³⁾はこれらの 15 試験⁵⁰⁹⁻⁵²³⁾のメタアナリシスにより、わずかではあるが有意に骨密度を上昇させる効果があることを報告している。また、最近の Reid らの報告⁵²⁴⁾、Tang らのメタアナリシスの結果⁴¹⁴⁾でも同様にプラセボ群に比して骨密度の上昇を認めており、カルシウム薬は骨密度に対してわずかではあるが上昇効果があるといえる。

CQ 骨折抑制効果はあるか

Shea らの 5 試験^{511,517,519,522,523)}のメタアナリシスの結果からは、椎体骨折についてはカルシウム薬投与により減少傾向（p=0.14）が認められるが、大腿骨近位部を含む他の骨折についての骨折抑制効果は認められていない⁴¹³⁾。Recker ら⁵²²⁾は、4 年間にわたり 1200mg/ 日のカルシウム補充療法を行ったところ、すでに椎体骨折を有する群では有意に橈骨骨密度を上昇させるとともに、椎体骨折発生率を有意に低下させたと報告している。しかし、椎体、大腿骨、その他の骨折に対する抑制効果はないとの報告^{525,526)}もある。最近、Tang らはメタアナリシスの結果⁴¹⁴⁾から、プラセボ群に比して 12% の骨折抑制効果があり、服薬順守率 80% 以上では 24% の抑制効果を示し、また 1200mg/ 日以上のカルシウム投与でより有効であったと報告している。Prince ら⁵²⁷⁾も同様に、服薬順守率 80% 以上では 34% の骨折抑制効果を認めている。しかし、Bischoff-Ferrari ら⁴⁰⁹⁾の大軸骨近位部骨折についてのメタアナリシスからは抑制効果が

表32 カルシウム薬のおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	414	41419 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス (24RCT), 海外	大腿骨: 低下を 0.54% 抑制, 腰椎: 低下を 1.19% 抑制	I
	524	1471 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 5 年間	腰椎骨密度: 1.8% 上昇, 大腿骨骨密度: 1.6% 上昇, 全身骨骨密度: 1.2% 上昇	II
	413	1806 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス (15 RCTs : 文献 509-523), 海外, 1 年以上	腰椎骨密度 (2 年): 1.66% 上昇, 腰椎骨密度 (3 ~ 4 年): 1.13% 上昇傾向, 大腿骨骨密度: 1.64% 上昇, 橫骨遠位 1/3: 1.91% 上昇, 全身骨骨密度: 2.05% 上昇	I
	522	197 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 平均 4 年間	前腕骨骨密度上昇 (遠位 1/3, BMC): 0.31% 上昇 (既存椎体骨折あり群で)	II
骨折 (椎体)	414	52625 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス (17RCTs), 海外	全ての骨折リスク: 12% 低下 (服薬順守率 80% 以上の RCTs では 24% 低下、1200mg/日以上でより有効)	I
	527	1460 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 5 年間	全ての骨折リスク: 有意差なし (ITT 解析) (服薬順守率 80% 以上では全骨折: 34% 減少)	II
	413	576	メタアナリシス, 5RCT, 海外	椎体骨折リスク: 低下傾向 (RR 0.77, 有意差なし)	I
	522	197 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 平均 4 年間	椎体骨折リスク (既存椎体骨折あり群のみ): 42% 低下	II
	525	2643 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 2 年以上	椎体骨折抑制効果なし	II
	526	3314 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 2 年以上	椎体骨折抑制効果なし	II
骨折 (大腿骨近位部) (その他)	409	6504 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス (4RCTs), 海外	大腿骨近位部骨折, 非椎体骨折抑制効果なし	I
	524	1471 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 5 年間	前腕骨骨折リスク: 55% 低下	II
	413	222 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス (2 RCTs : 12,16), 海外	非椎体骨折抑制効果なし	I
	525	2643 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 2 年以上	骨折抑制効果なし	II
	526	3314 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 2 年以上	骨折抑制効果なし	II

ないことが報告され, Reid らの報告も前腕骨のみで抑制効果がみられているにすぎない。これらの新たな知見から, カルシウム薬の骨折抑制効果は, 服薬順守率が高いものに限って期待できるかもしれない。

有効性の評価

骨密度: わずかではあるが上昇するとの報告がある (B)。
椎体骨折: 抑制するとの報告がある (B)。
非椎体骨折: 抑制するとの報告がある (B)。
大腿骨近位部骨折: 抑制するとの報告はない (C)。
骨折リスクを低下させる効果は他の薬物に比べて弱く, QOL に対する効果は認められていないが, わずかながら骨密度上昇効果が認められている。

- E. 骨粗鬆症の薬物療法
 - b. 各薬物の特徴とエビデンス

(2) 女性ホルモン薬

CQ 薬物の種類と特徴は

2002年に報告された Women's Health Initiative (WHI) 試験⁵²⁸⁾は、結合型エストロゲンと酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) の投与は、心血管障害、脳卒中、血栓症および乳癌のリスクを増加させたとの成績を示したが、その後の検討で、WHIで見られた有害事象は、エストロゲンの種類、投与量、投与方法、投与経路、投与開始時期（年齢）、投与期間などを考慮することで軽減できることが明らかとなつた⁵²⁹⁻⁵³²⁾。WHIで特に問題視された乳癌に関して言えば、エストロゲン単独投与ではリスクの増加はないこと、黄体ホルモンとの併用でも5年未満の使用ではリスクの増加はなく、かつその中止によってリスクは消失することが示されている。

エストロゲンは早発閉経者の骨粗鬆症予防、および閉経後比較的早期の女性で更年期症状を伴う女性の骨粗鬆症の予防や治療に関し、特に有用性が期待できる。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

1990年から2002年までに報告された39の論文（症例数60名以上かつ2年以上の観察期間を持つ前方視無作為試験）のメタアナリシスでは、エストロゲンはその種類に拘らず閉経後女性の骨密度の上昇なし維持効果を有する^{533,534)}。

● 結合型エストロゲン

妊娠馬尿から生成された製剤で服用後はエストラジオールに転換される。標準的用量の1日0.625mgの3年間の投与で腰椎骨密度を3.5～5%，大腿骨密度を1.7%上昇させる⁵³⁵⁾。0.31mgでも骨密度上昇作用を示すが、効果も半減する⁵³⁶⁾。

● エストラジオール（経口剤）

わが国の骨粗鬆症患者を対象としたRCTにて1.0mgのエストラジオールを含む製剤および40 μgのレボノルゲストレルとの合剤を2年間投与した結果、椎体骨密度はそれぞれ7.75%，10.2%上昇した⁵³⁷⁾。

● エストラジオール（経皮剤）

エストラジオールの経皮投与剤は、経口投与とは異なった薬理効果を持つ⁵²⁹⁾。貼付剤は血中エストラジオール値を11pg/mL程度に維持できるよう設計された。超低用量の貼付剤はラロキシフェンと同等の骨密度上昇効果を持つことが無作為盲検比較試験で示された⁵³⁸⁾。

● エストリオール（経口剤）

カルシウムとの併用で椎体骨密度を増加させたという臨床試験がある⁵³⁹⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

結合型エストロゲン0.625mg/日は単独およびMPAの併用で一般健康女性の椎体骨折リスクを34%，大腿骨近位部骨折リスクを34%低下させる⁵²⁸⁾。結合型エストロゲンを用いた11研究、エストラジオール（経口または経皮）を用いた8研究、その他のエストロゲン製剤を用いた3研究の合計22の研究論文を対象としたメタアナリシスで、エストロゲンの単独もしくはプロゲスチンとの併用により、椎体骨折リスク33%⁵⁴¹⁾、非椎体骨折リスク27%の低下が示された⁵⁴⁰⁾。オランダの前向きコホート研究(RCTを含む)によれば経口剤のエストラジオールの投与により前腕骨骨折リスクが39%，全骨折が76%低下した⁵⁴²⁾。エストロゲンの骨折抑制効果は経口剤と経皮剤で差のないことが多数例の症例対照試験で観察されており⁵⁴³⁾、また、小規模ではあるが1個以上の椎体骨折を有する症例を用いたRCTで経皮エストラジオールは新規椎体骨折の発生を61%減少させたことなどより⁵⁴⁴⁾、エストロゲンの骨折抑制効果はエストロゲン効果の弱いエストリオールを除いて共通効果と考えることが妥当と思われる。

表33 女性ホルモン薬のおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンスレベル
骨密度	533	39 論文 (症例数 60 名以上)	メタアナリシス, CEE, 経口・経皮 E2, その他の E 製剤	E の種類に関係なく骨密度を増加させる	I
	537	309 (試験薬 2 用量 vs プラセボ)	RCT, 国内, 経口 E2 (0.5, 1.0mg), 2 年間	椎体骨密度 8.0 ~ 10.2% 上昇	II
	545	595 (試験薬 2 用量 vs プラセボ)	RCT, 海外, 経口 E2 (1.0, 2.0mg), 2 年間	椎体骨密度 5.2 ~ 6.7% 上昇 大腿骨骨密度 2.5 ~ 2.7% 上昇	II
	536	822 (試験薬 3 用量 vs プラセボ)	RCT, 海外, CEE (0.3, 0.45, 0.625mg), 2 年間	腰椎骨密度 1.33 ~ 3.01% 上昇 大腿骨骨密度 1.63 ~ 2.85% 上昇	II
骨折	528	16,608 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, CEE 0.625mg, 5.6 年間	椎体骨折リスク 34% 低下 大腿骨近位部骨折リスク 34% 低下 その他の骨粗鬆症性骨折リスク 23% 低下	II
	540	1 年以上 E の投与を受けた 22 の論文	メタアナリシス, 海外, CEE・E2, 1 ~ 10 年間	非椎体 (手関節, 大腿骨近位部) 骨折リスク 27% 低下	I
	541	1 年以上 E の投与を受けた 13 の論文	メタアナリシス, 海外, CEE・E2, 1 ~ 5 年間	椎体骨折リスク 33% 低下	I
	546	1,0739 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, CEE 0.625mg, 平均 6.8 年間投与	大腿骨近位部骨折リスク 39% 低下 椎体骨折リスク 38% 低下	II
	542	2,016 (48 ~ 58 歳の閉経後女性)	RCT を含むコホート研究, 海外, 経口 E2 (1 ~ 2mg)	前腕骨骨折リスク 76% 低下 全骨折リスク 39% 低下	III
	544	78 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, E2 0.1mg, 1 年間	椎体骨折リスク 61% 低下	II

E : エストロゲン, CEE : 結合型エストロゲン, E2 : エストラジオール, MPA : 酢酸メドロキシプロゲステロン

わが国では骨粗鬆症は CEE の保険適用外。また、E2 製剤では経口剤であるジュリナ[®]およびウェールナラ[®]、同貼付剤であるエストラーナ[®]の保険適用申請にあたっては骨折試験は不必要であることからわが国で骨折試験は行われていない。

有効性の評価

結合型エストロゲン (わが国では骨粗鬆症は適用外)

骨密度 : 上昇効果がある (A)。
椎体骨折 : 抑制する (A)。
非椎体骨折 : 抑制する (A)。
大腿骨近位部骨折 : 抑制する (A)。

エストラジオール

骨密度 : 上昇効果がある (A)。
椎体骨折 : 抑制するとの報告がある (B)。
非椎体骨折 : 抑制するとの報告がある (B)。
大腿骨近位部骨折 : 抑制するとの報告はない (C)。

E. 骨粗鬆症の薬物治療
b. 各薬物の特徴とエビデンス

(3) アルファカルシドール、カルシリオール

CQ 薬物の特徴は

ビタミンDは抗クル病因子として発見された脂溶性ビタミンであり、その生理作用を発揮する最終活性化物として $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンDが同定された。その後のビタミンD受容体の同定により、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD₃はステロイドホルモンと同様に細胞核内に存在するビタミンD受容体と結合し標的遺伝子の転写調節を介して生理作用を発揮するホルモンであることが明らかとなっている。カルシリオール($1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD₃)はビタミンD₃の最終活性化物であり、アルファカルシドール(1α -ヒドロキシビタミンD₃)はカルシリオールのプロドラッグで、肝臓で25位が水酸化され、カルシリオールに変換される。カルシリオールやアルファカルシドールなど、腎臓での 1α 水酸化による活性化を受けないでビタミンD受容体と結合し作用を発揮する薬物を活性型ビタミンD製剤と称する。

$1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンDは、小腸からのカルシウム吸収促進を介したカルシウム代謝調節作用と副甲状腺ホルモンの生成・分泌抑制、およびこれらを介すると共に一部は直接と思われる骨代謝調節作用を有しており、骨粗鬆症治療のほか、クル病・骨軟化症および慢性腎不全の骨病変の改善などに用いられている。天然型ビタミンDは必須栄養素として $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンDの生成に必要であり、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンDは核内受容体と結合するリガンドとして作用している。臨床試験のメタ解析では、活性型ビタミンD製剤の腰椎骨密度上昇効果、椎体および非椎体骨折抑制効果が、天然型ビタミンDに比較して優れていることが報告されている⁵⁴⁷⁾。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

活性型ビタミンD製剤の骨密度に対する効果については、大規模臨床試験による検討は少なく、症例数は少ないものの一部の臨床試験においてプラセボに対して有意な腰椎骨密度の維持ないしは上昇効果が報告されている^{549,550)}。骨密度低下に対する活性型ビタミンD製剤の抑制効果を天然型ビタミンD製剤と比較したメタ解析では、腰椎および大腿骨を合わせた骨密度の効果量(effect size)で活性型ビタミンD製剤の天然型ビタミンD製剤

に対する有意な骨密度低下抑制効果が確認されており、さらに腰椎では単独でもその効果が天然型ビタミンD製剤を有意に上回ることが示されている⁵⁴⁷⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

天然型ビタミンD製剤と活性型ビタミンD製剤を統合したメタ解析のサブ解析において、活性型ビタミンD製剤は有意な椎体骨折抑制効果を示した(オッズ比0.64; 95% CI 0.44～0.92)⁵⁵¹⁾。一方、その後に行われた別のメタ解析では、カルシリオールはオッズ比が1.19(95% CI 0.70～2.02)と椎体骨折抑制効果を示さないが、アルファカルシドールはオッズ比0.50(95% CI 0.25～0.98)と有意な骨折抑制効果を示している⁵⁵²⁾。本検討では、カルシリオールとアルファカルシドールの非椎体骨折に対する成績を統合した場合、オッズ比0.51(95% CI 0.30～0.88)と有意な非椎体骨折抑制効果が認められている。また、天然型ビタミンD製剤との比較を目的として実施されたメタ解析においては、椎体および非椎体とも、活性型ビタミンD製剤が有意に骨折抑制効果に優れることが報告されている⁵⁴⁷⁾。

CQ QOLに対する効果はあるか

エルデカルシトールのアルファカルシドールを比較対照とした第III相試験において、アルファカルシドールのSF-36を用いたQOL評価が実施され、1年の評価時点でのPhysical FunctioningとBody Painのドメイン、3年の評価時点でのBody Painのドメインでベースラインからの改善効果が認められている⁵⁴⁸⁾。

● 転倒抑制効果

天然型ビタミンD製剤については、メタ解析により有意な転倒抑制効果が認められている⁵⁵³⁾。活性型ビタミンD製剤のみでの検討としては2つの臨床試験^{549,554)}と、この2報を統合したメタ解析⁵⁵²⁾がある。カルシリオールの臨床試験では、プラセボに対する有意な転倒抑制効果が確認されており⁵⁴⁹⁾、アルファカルシドールでは、オッズ比0.69(95% CI 0.41～1.16)で有意差は認められなかつたが、カルシウム摂取量による層別解析(2分位)で、アルファカルシドール投与でもカルシウム摂取の多い層で有意な転倒抑制効果が確認されている⁵⁵⁴⁾。これらの検討では、

表34 アルファカルシドール、カルシトリオールのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	558	476 (試験薬)	RCT, 国内, α Calc 0.75 μ g, 7カ月	中手骨骨密度 上昇	II
	550	113 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, α Calc 0.75 μ g, 2年間	腰椎骨密度 上昇	II
	559	86 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, Calc 平均 0.43 μ g, 2年間	腰椎骨密度 変化なし	II
骨密度・転倒	549	246 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, Calc 0.5 μ g, 3年間	腰椎骨密度 上昇 大腿骨近位部骨密度 変化なし	II
骨密度・骨折	560	452 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, α Calc 0.5 μ g, 2年	椎体骨折リスク 44%低下	II
骨折	551	7,317	メタアナリシス (天然型 1 試験 160 例, 活性型 7 試験 970 例)	活性型では RR (95%CI) = 0.64 (0.44~0.92) RR (95%CI) = 0.87 (0.29~2.59)	I
	561	666	RCT, 国内, α Calc 1.0 μ g, 1年間	75 歳以上 (58%抑制) と既存骨折例 (46%抑制) で椎体骨折抑制	II
	550	113	RCT, 国内, α Calc 0.75 μ g, 2年間	椎体骨折抑制効果なし	II
	559	86 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, Calc 平均 0.43 μ g, 2年間	椎体骨折抑制効果なし	II
	562	622 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, Calc 0.5 μ g, 3年間	Ca 1g 投与群 (8%抑制) と比較し, 椎体骨折 (69%抑制) および非椎体骨折抑制	II
QOL	548	528/526 (α Calc vs Eld)	RCT, 国内, α Calc 1.0 μ g, Eld 0.75 μ g, 3年間	1, 3年評価時に投与前値と比較して1ないし2つの健康ドメインで有意な改善効果	II
転倒	549	246 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, Calc 平均 0.5 μ g, 3年間	転倒頻度は 40%低下	II
	554	378	RCT, 海外, α Calc 1 μ g, 36週	転倒頻度は 31%低下したが, 有意差なし	II
	276	1,237	メタアナリシス (天然型 3 試験, 活性型 2 試験)	天然型と活性型を合わせた解析で転倒頻度が 22%低下 (補正後)	I
	553	2,426	メタアナリシス (天然型 8 試験, 活性型 2 試験)	天然型 (高用量) で転倒リスク 19% 低下。活性型で 22%低下	I
骨折と転倒	552	2,139	メタアナリシス	活性型全体では椎体骨折抑制効果はなし。 α Calc のサブ解析で 50%椎体骨折抑制。非椎体骨折が 49%低下。転倒は 44%低下。	I

α Calc : アルファカルシドール, Calc : カルシトリオール, Eld : エルデカルシトール

ラセボ群と活性型ビタミン D 製剤投与群で天然型ビタミン D 製剤の充足状態には差を認めていない。この 2 つの活性型ビタミン D 製剤を用いた試験を統合解析した報告では、オッズ比 0.66 (95% CI 0.44 ~ 0.98) で活性型ビタミン D に有意な転倒抑制効果を認めている⁵⁵²。天然型と活性型ビタミン D 製剤を統合したメタ解析でも、オッズ比 0.78 (95% CI 0.64 ~ 0.92) と転倒抑制効果が示されている²⁷⁶。

これらの転倒抑制効果の機序については、大腿骨頸部骨折例の筋組織においてビタミン D 充足群に比べて欠乏群では II 型筋線維の萎縮が報告されているほか⁵⁵³、高齢者にビタミン D を補充すると体幹の揺れや転倒が減少することが示されており、これら筋骨格系に対するビタミン D

の作用を反映している可能性がある^{556,557}。

有効性の評価

骨密度：上昇するとの報告がある (B)。

椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)。

非椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)。

活性型ビタミン D 製剤は長期間の安全性が示されており、非椎体骨折抑制効果もメタ解析で示されている。高カルシウム血症には注意する必要がある。他の薬物との併用では基礎薬として有用性を示す臨床成績が複数得られている (V-D. b. (12) . 薬物の併用療法参照) (グレード B)。

- E. 骨粗鬆症の薬物治療
 - b. 各薬物の特徴とエビデンス

(4) エルデカルシトール

CQ 薬物の特徴は

エルデカルシトール [2β -(3-hydroxypropoxy)-
-calcitriol] は活性型ビタミン D₃ 製剤の特徴であるカルシウム代謝改善および骨代謝改善作用に着目し、骨粗鬆症治療薬として、**より強力な骨量増加作用を持たせることを目的として合成されたカルシトリオール (1 α ,25-ジヒドロキシビタミン D₃) の誘導体である**⁵⁶³⁾。アルファカルシドールを対照とした国内第Ⅲ相臨床試験において、骨密度上昇効果および骨折抑制効果が検証されている³³⁷⁾。

エルデカルシトールの骨密度上昇効果は、活性型ビタミン D₃ 製剤の有する消化管からのカルシウム吸收促進作用に加え、**強い骨吸収抑制作用**によると考えられる。骨吸収抑制の作用機序は、骨表面の RANKL 発現細胞数を減少させること⁵⁶⁴⁾、破骨細胞前駆細胞の遊走因子 S1P₁に対する反発作用を示す受容体 S1PR₂ の発現を抑制することで、破骨細胞前駆細胞を骨表面から血中に遊走させることなどが報告されている⁵⁶⁵⁾。これらに加え、エルデカルシトールは骨吸収に依存しないミニモデリングと呼ばれる骨形成作用を示すことも明らかになっている⁵⁶⁶⁾。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

骨粗鬆症患者を対象とし、ビタミン D 非補充下にエルデカルシトール 0.25, 0.5, 0.75 または 1.0 μ g を 6 カ月間投与した前期第Ⅱ相試験で、0.75 μ g 投与群は低用量群に比して有意に腰椎骨密度を上昇させた⁵⁶⁷⁾。さらに、天然型ビタミン D (200 ~ 400 IU) を補充したビタミン D 充足下で行われた後期第Ⅱ相試験では⁵⁶⁸⁾、12 カ月後の腰椎骨密度はプラセボ群で 0.7% 低下し、エルデカルシトール 0.5 μ g 群で 2.2%, 0.75 μ g 群で 2.6% 上昇した。大腿骨近位部は、プラセボ群と 0.5 μ g 群で 0.9%, 0.8% 低下したが、0.75 μ g 群で 0.6% 上昇した。大腿骨近位部の骨密度上昇効果を示す活性型ビタミン D₃ 製剤はエルデカルシトールが初めてである。さらに、この骨量増加効果は血清 25(OH)濃度に関わらず認められたことから、ビタミン D の補充による効果ではないことも確認された⁵⁶⁹⁾。第Ⅲ相比較臨床試験³³⁷⁾でも、投与 3 年後の腰椎骨

密度がアルファカルシドール群で 0.11% の上昇に留まつたのに対し、エルデカルシトール群では 3.42% 上昇し、大腿骨近位部骨密度もアルファカルシドール群では 2.3% 低下したのに対し、エルデカルシトール群では 0.4% 上昇し、腰椎、大腿骨近位部とともに両群間に有意差が認められた。以上より、エルデカルシトールがアルファカルシドールよりも優れた骨密度上昇効果を持つことが確認された。

CQ 骨折抑制効果はあるか

椎体骨折抑制におけるエルデカルシトールのアルファカルシドールに対する優位性の検証を目的として 1,054 例の骨粗鬆症患者を対象に 3 年間行われた第Ⅲ相試験において、エルデカルシトールはアルファカルシドールに比して 26% の有意な椎体骨折の発生抑制効果を示し、その優越性が示された³³⁷⁾。エルデカルシトールは特に QOL に影響をおよぼすことが知られる下部椎体の骨折抑制効果がアルファカルシドールと比較して優れていることが報告されている⁵⁴⁸⁾。

全部位での非椎体骨折は、アルファカルシドールに比して有意な発生頻度の低下は認められなかったものの、FRAX[®] で用いられている非椎体の主要 3 部位（大腿骨近位部、上腕骨、前腕骨）で比較すると 48% の発生抑制が認められた³³⁷⁾。そこでポストホック解析として 3 部位の各々での骨折頻度を検討したところ、アルファカルシドール群と比較して前腕骨骨折の発生が 71% 抑制されていることが明らかとなった。また、最近 WHO で規定された骨粗鬆症性骨折全体（椎体、前腕骨遠位部、上腕骨、肋骨、鎖骨・肩甲骨・胸骨、骨盤骨、脛骨・腓骨、大腿骨近位部およびその他の大腿骨）、および骨粗鬆症性非椎体骨折（上記より椎体骨折を除く）についても、アルファカルシドールに対して有意な抑制を示した⁵⁷¹⁾。以上より、エルデカルシトールはアルファカルシドールに対して、より優れた骨折抑制効果があることが証明された。

CQ QOL に対する効果はあるか

第Ⅲ相試験において、SF-36 を用いた QOL 評価が実施され、エルデカルシトールは 1, 2, 3 年のいず

表35 エルデカルシトールのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文 献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	567	108 (試験薬のみ)	RCT, 国内, 0.25 ~ 1.0 μ g, 6カ月間	0.75 μ g で腰椎骨密度が上昇	II
	568	219 (試験薬のみ)	RCT, 国内, 0.5 ~ 1.0 μ g, 1年間	0.5, 0.75 μ g で腰椎骨密度が上昇 0.75 μ g で大腿骨近位部骨密度が上昇	II
	337	1,054 (試験薬 vs α Calc)	RCT, 国内, アルファカルシドール 1.0 μ g とエルデカルシトール 0.75 μ g を比較, 3年間	腰椎骨密度 大腿骨近位部骨密度が上昇	II
骨折 (椎体)	337	1,054 (試験薬 vs α Calc)	RCT, 国内, アルファカルシドール 1.0 μ g とエルデカルシトール 0.75 μ g を比較, 3年間	アルファカルシドールに対して 26% のリスク低下	II
	548	1,054 (試験薬 vs α Calc)	RCT, 国内, アルファカルシドール 1.0 μ g とエルデカルシトール 0.75 μ g を比較, 3年間	アルファカルシドールに対して, 下部椎体骨折及びグレード3の椎体骨折を抑制	II
骨折 (非椎体)	337	1,054 (試験薬 vs α Calc)	RCT, 国内, アルファカルシドール 1.0 μ g とエルデカルシトール 0.75 μ g を比較, 3年間	非椎体骨折全体 有意差なし, 前腕骨骨折リスク 71% 抑制, 非椎体(3部位)骨折リスク 48% 抑制	II
	571	1,054 (試験薬 vs α Calc)	RCT, 国内, アルファカルシドール 1.0 μ g とエルデカルシトール 0.75 μ g を比較, 3年間	アルファカルシドールに対して WHOでの骨粗鬆症性骨折を30% 抑制 骨粗鬆症性非椎体骨折 41% 抑制	II
QOL	548	1,054 (試験薬 vs α Calc)	RCT, 国内, アルファカルシドール 1.0 μ g とエルデカルシトール 0.75 μ g を比較, 3年間	1, 2, 3年の評価時点において8健康ドメインでエルデカルシトール優位	II

α Calc : アルファカルシドール, Calc : カルシトリオール

れの評価時点においてもアルファカルシドールを上回るQOL評価が得られている⁵⁴⁸⁾。

特にメンタルヘルスのドメインにおいてエルデカルシトール群ではアルファカルシドール群と比較し3年後に大きな改善効果が認められている。

● 転倒抑制効果

転倒抑制効果に関連した臨床試験として、アレンドロネート単独とエルデカルシトール併用との比較による運動機能改善に対する効果が報告されている。Iwamotoらはエルデカルシトール併用がアレンドロネート単独に比較して有意に chair-rising time を短縮し、筋パワーの改善効果を示すことを報告している⁵⁷²⁾。また、Saitoらは背筋力、腸腰筋力、time-up-and-go test、外乱負荷応答能を示す動的バランス検査でエルデカルシトール併用が投与前に比較して投与後で改善を示したことを報告している⁵⁷³⁾。これら

の結果は、転倒を原因とすることが多い前腕骨骨折の強力な抑制効果が認められた3年間の第III相臨床試験の結果とあわせ、エルデカルシトールがアルファカルシドールより優れた転倒抑制効果を有する可能性を示しており、今後の検討が待たれる。

有効性の評価

骨密度：上昇効果がある (A)

椎体骨折：抑制する (A)

非椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)

幅広い年齢層と重症度で臨床試験が実施されており、アルファカルシドールを上回る成績が得られている。骨粗鬆症患者全般に応用可能であり、高カルシウム血症に注意し臨床検査を適宜実施しつつ投与する。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

b. 各薬物の特徴とエビデンス

メナテトレノンなどのビタミンK2製剤は、骨基質タンパク質であるオステオカルシンのグルタミン酸残基の -カルボキシル (Gla) 化を促進し、主に骨形成を促進する。



(5) メナテトレノン (ビタミン K₂)

CQ 薬物の特徴は

天然のビタミンKには、ビタミンK₁ (フィロキノン) とビタミンK₂ (メナキノン) の2つの型がある。基本的にビタミンK₁が緑黄色野菜などの食品から摂取されるのに対し、ビタミンK₂は腸内細菌によって合成されるか、あるいは納豆などの食品から摂取される。ビタミンK₁およびK₂はメナキノン4となって組織で作用するとされるが⁵⁷⁴⁾、主としてメナキノン4はビタミンK₁の側鎖の置換によって体内で合成されるので⁵⁷⁴⁾、ビタミンK₁が不足すればビタミンK₂も不足する。

メナテトレノンはオステオカルシン (OC) のGla化を促進することが明らかにされている⁵⁷⁵⁾。ビタミンK摂取不足の高齢者では大腿骨近位部骨折の発生率が高いこと、骨粗鬆症性骨折の既往のある患者や椎体骨折のある女性では血中ビタミンK₁濃度が低いこと、高齢女性においてビタミンK不足の指標である低カルボキシル化OC (ucOC) 高値は骨密度とは独立した大腿骨近位部骨折の危険因子であること、ビスホスホネート薬服用中の閉経後骨粗鬆症患者においてucOC高値は骨折の危険因子であることが報告されており⁵⁷⁶⁻⁵⁸⁰⁾、メナテトレノン投与でucOCは低下する⁵⁸¹⁾。

メナテトレノンが骨粗鬆症患者の骨密度や骨折発生率などにおよぼす影響について検討したRCTの結果が報告されているが、QOLに関するRCTの報告は見当たらない。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

中手骨骨密度は、閉経後・男性骨粗鬆症患者を対象とした2つのRCTでは、対照群に比べて上昇傾向を示したが有意ではなかった (Σ GS/Dで評価)^{582,583)}。しかし、腰椎骨密度は、閉経後骨量減少・骨粗鬆症患者を対象とした3つのRCTでは、対照群に比べて有意に上昇した⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶⁾。投与前からの変化率は-0.5

~1.74%であり⁵⁸⁴⁻⁵⁸⁶⁾、メナテトレノンは、腰椎骨密度をわずかではあるが上昇させる効果があるといえる。

CQ 骨折抑制効果はあるか

Shirakiら⁵⁸⁵⁾は、閉経後骨粗鬆症患者において、メナテトレノンは臨床骨折（主に椎体骨折）を抑制することを報告した。WHOの報告でも、椎体骨折抑制に関するメナテトレノンの有効性のエビデンスレベルはBである（少数例についてエビデンスがある）⁵⁸⁷⁾。わが国で施行された最大の大規模RCT（骨折予防試験）であるOF studyでは⁵⁸⁸⁾、被験者全体（4,015例）に対するメナテトレノンの有意な椎体骨折（対照群：5.74/100人・年、メナテトレノン群：5.87/100人・年）および臨床骨折（対照群：2.5%、メナテトレノン群：2.1%）の抑制効果は認められなかった。しかし、サブ解析により、骨折リスクの高い被験者（5個以上の椎体骨折を有する患者）に限ると、メナテトレノンは椎体骨折のリスクを39%低下させていた。

閉経後骨粗鬆症患者およびステロイド薬服用中の慢性糸球体腎炎患者を対象としたRCT（神経疾患者は除外）を解析したCockayneらのメタアナリシスによると（OF studyは含まれていない）⁵⁸⁹⁾、メナテトレノンの椎体（OR: 0.40, 95% CI: 0.25 ~ 0.65）および非椎体骨折（OR: 0.24, 95% CI: 0.07 ~ 0.84）の抑制効果は確認されているが、大腿骨近位部骨折の抑制効果は認められなかった。

有効性の評価

骨密度：わずかではあるが腰椎骨密度の上昇効果がある（B）。

椎体骨折：抑制するとの報告がある（B）。

非椎体骨折：抑制するとの報告がある（B）。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない（C）。

表36 メナテトレノンのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	582	562 (試験薬 vs アルファカルシドール)	RCT, 国内, 45mg, 1年間	中手骨骨密度 (Σ GS/D) 有意な変化なし	II
	583	80 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 90mg, 6ヵ月間	中手骨骨密度 (Σ GS/D) 有意な変化なし	II
	585	241 (試験薬 vs 無治療)	RCT, 国内, 45mg, 2年間	腰椎骨密度低下抑制	II
	586	172 (試験薬 vs アルファカルシドール, 併用, 無治療)	RCT, 国内, 45mg, 2年間	腰椎骨密度 1.37% 上昇	II
	584	63 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 45mg, 1年間	腰椎骨密度 1.74% 上昇	II
	591	236 (試験薬 vs アルファカルシドール)	RCT, 海外, 45mg, 1年間	腰椎骨密度 1.2% 上昇 大腿骨転子部骨密度 2.7% 上昇	II
骨折 (椎体)	585	241 (試験薬 vs 無治療)	RCT, 国内, 45mg, 2年間	臨床骨折 (主として椎体) リスク 64% 低下	II
	588	4378 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内 (OF study), 45mg, 3年間	椎体骨折リスク 有意な低下なし	II
	589	442	メタアナリシス, 国内データ使用, 15～45mg, 1～2年間	椎体骨折リスク 60% 低下	I
	590	3626	システムティックレビュー, 国内データ使用, 45mg, 2～3年間	椎体骨折リスク 有意な低下なし	I
骨折 (非椎体)	589	375	メタアナリシス, 国内データ使用, 45mg, 2年間	非椎体骨折リスク 76% 低下	I
	590	369	システムティックレビュー, 国内データ使用, 45mg, 2年間	非椎体骨折リスク 有意な低下なし	I
骨折 (大腿骨)	589	375	メタアナリシス, 国内データ使用, 45mg, 2年間	大腿骨近位部骨折リスク 有意な低下なし	I
	590	369	システムティックレビュー, 国内データ使用, 45mg, 2年間	大腿骨近位部骨折リスク 有意な低下なし	I

- E. 骨粗鬆症の薬物療法
b. 各薬物の特徴とエビデンス

リセドロン酸ナトリウム水和物などのビスホスホネート製剤は、破骨細胞の機能阻害作用を示し、骨吸収を抑制する。

(6) ビスホスホネート薬

CQ ビスホスホネート薬の特徴は

● ビスホスホネート薬の種類

ビスホスホネートは2つのC-P結合を特徴とする化合物で、酸素原子の代わりに炭素原子をもったピロリン酸の類似体である。P-C-P骨格を有するビスホスホネートは酵素による分解を受けず、生体内で代謝されにくい。炭素原子に付加する2つの側鎖を変えたり、リン酸基をエステル化することによって、種々の類似物質が得られる。第一世代と呼称されるビスホスホネートは側鎖に窒素を含まず、第二世代は側鎖に窒素を含むが、環状構造を有しない。第三世代は側鎖に窒素を含み環状構造を有する。わが国で骨粗鬆症治療薬として認可されているビスホスホネートでは、エチドロネート第一世代、アレンドロネート、イバンドロネートが第二世代、リセドロネートとミノドロン酸が第三世代に分類される。

骨に取り込まれたビスホスホネートは、破骨細胞による骨吸収の際の酸性環境下で波状縁から特異的に破骨細胞に取り込まれる。その結果、窒素含有ビスホスホネートを取り込んだ破骨細胞はアポトーシスに至り、骨吸収機能が抑制される。エチドロネートと比べ、第二、第三世代は1,000～1万倍その能力が高いことが知られている⁵⁹²⁾。

● ビスホスホネート薬の剤形

経口ビスホスホネートにはアレンドロネートでは週1回服用製剤が⁵⁹³⁾、リセドロネートでは週1回⁵⁹⁴⁾、月1回服用製剤⁵⁹⁵⁾が、ミノドロン酸では月(4週)1回服用製剤⁵⁹⁶⁾が臨床応用されている。

注射剤としては、アレンドロネート点滴製剤とイバンドロネートの注射製剤1mg(プレフィルドシリンジ)が臨床応用されている。

静脈内製剤は経口投与が困難である例、服薬薬剤数の多い例が良い治療適応となる。経口製剤は生体利用率が1%未満であるため、経口製剤では十分に治療効果が得られなかった例(骨密度、骨代謝マーカーが改善しない例)では静脈内投与製剤に切り替えることでビスホスホネートの治療効果が得られることが期待される。

さらにアレンドロネートのゼリー製剤が開発されている。高齢者をはじめとして嚥下機能の低下のために錠剤の服

用が困難な例ではゼリー剤は飲みやすい製剤である。

CQ ビスホスホネート薬の臨床効果は

経口ビスホスホネート薬による骨密度上昇効果は窒素含有ビスホスホネートが大きい。アレンドロネートとミノドロン酸の1年間にわたるhead to headの臨床試験では、腰椎骨密度の上昇がそれぞれ6.4%, 6.0%, 全大腿骨近位部骨密度上昇が3.3%, 3.6%であった⁵⁹⁷⁾。アレンドロネート(5mg/日)による10年間の治療経過の報告では腰椎骨密度は9.3%, 大腿骨頸部骨密度は2.8%, 全大腿骨近位部骨密度は2.9%上昇した⁵⁹⁸⁾。

骨折抑制効果は一般に、椎体骨折発生の抑制効果と、非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の発生抑制効果とに分けて論じられる。わが国で使用されている5種類のビスホスホネート薬(エチドロネート、アレンドロネート、リセドロネート、ミノドロン酸、イバンドロネート)は椎体骨折発生を有意に抑制するがその程度は36～62%である^{334,335,600-602)}。アレンドロネート、リセドロネートでは非椎体骨折、大腿骨近位部骨折の抑制効果が証明されている。

CQ 服薬における注意事項は

ビスホスホネート薬は消化管からの吸収率が低いため、水以外の飲食物は服用後30分以上経ってから摂取しなければならず、なかでもカルシウムはなるべく間隔を空けてから摂取する必要がある。服用の際、水道水は問題ないが、カルシウムの多いミネラルウォーターで服用するとビスホスホネートの吸収が阻害されるため、避ける。

本薬は食道狭窄またはアカラシア(食道弛緩不能症)、服用時に立位または座位を30分以上保てない患者、ビスホスホネート薬に対する過敏症既往歴では使用できない。多発性椎体骨折を有する骨粗鬆症例では、30分間の立位・座位保持が困難な症例があり、注意が必要である。嚥下障害、嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎または潰瘍などの上部消化管障害を有する例では慎重な投与が必要である。骨粗鬆症例では椎体骨折による脊柱変形のために逆流性食道炎を合併する例があるので、注意が必要である。

CQ ビスホスホネートの副作用は

● 胃腸障害

ビスホスホネートでは上部消化管障害発生率が比較的高い。服用方法（コップ一杯の水とともに服用すること、飲んでから30分間は横にならないこと）を十分に指導する。

● 頸骨壊死

近年、本薬服用患者における頸骨壊死の発生が報告され、ビスホスホネート関連頸骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ) と呼称される。しかしながらビスホスホネートのみでなく、他の骨吸収抑制薬使用時にも発生を認めることから、骨吸収抑制薬関連頸骨壊死 (antiresorptive agent-induced osteonecrosis of the jaw: ARONJ) と総称される。BRONJ は窒素含有ビスホスホネートでの頻度が高く、抜歯などの侵襲的歯科治療後に発生することが多い。がん患者に用いる注射剤での発生率が高いことが知られているが、骨粗鬆症治療のための注射用ビスホスホネートでの発生リスクは経口製剤と同程度と考えられる。飲酒・喫煙、糖尿病、ステロイド薬使用、肥満、抗がん療法、口腔内衛生不良が BRONJ の危険因子となる。BRONJ に関するポジションペーパー⁶⁰³によれば、データベースに基づく推計で、経口ビスホスホネート服用者における発生頻度は 0.85/10 万人・年である。また日本口腔外科学会全国調査（248 研修指定施設）では約 0.01～0.02% とされている⁵⁰³。

骨粗鬆症治療のために経口ビスホスホネート薬を服用する予定の患者で、歯科治療が適切に行われており、口腔衛生状態が良好に保たれている場合は特に投与を延期する必要はなく、定期観察を行うだけでよい。しかし、投与中の抜歯や外科的処置を回避するために、禁煙、アルコール摂取制限、ならびに口腔衛生状態を良好に維持することなどが重要であることを患者に指導する。もし、抜歯などの外科的侵襲処置が必要である場合は、外科的処置後の創傷治癒が完全に確認されるまで経口ビスホスホネート薬の投与開始は延期するのが望ましい。

骨粗鬆症治療のためのビスホスホネート薬服用中に侵襲的な歯科治療が必要となった際には、服用期間と頸骨壊死の危険因子、さらに骨折のリスクを考慮して、休薬の要否を決定する。すなわち、服用期間が 3 年未満で危険因子がない場合には原則として休薬せずに継続する。一方、服用期間が 3 年以上の場合や、3 年未満でも危険因子がある場合には、休薬による骨折リスクの上昇、侵襲的歯科治療の必要性、休薬せずに侵襲的歯科治療を行った場合の BRONJ 発症のリスクについて、医師と歯科医とが事前に話し合って方針を決める。休薬の期間は定まっていないが、3 カ月間が推奨されている⁶⁰³。

● 非定型大腿骨骨折

長期間にわたるビスホスホネート薬服用患者での大腿骨転子下および骨幹部骨折の発生が報告され、非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fracture : AFF) と呼ばれている^{604,605}。エックス線写真を検討した調査結果では AFF の発生率は 32～59 (/100 万人・年) と報告されている。AFF 例のなかでビスホスホネート薬使用例が占める割合は 12～90% と幅があるが、ビスホスホネート薬の服薬期間が長いほど発生リスクが高まる。欧米白人に比較してアジア人での発生リスクが高いことも知られている。

発生率が低いため、実際に問題となることは少ないが⁵⁹⁹、長期服用例で鼠径部または大腿骨部の鈍痛またはうずく痛みといった前駆症状が出現した場合には、本骨折を念頭に精査を進める必要がある。骨折は両側性に起こることがあるため、本骨折と診断されたら、対側の精査を要する。本骨折では骨折治癒が遅延するとされる⁶⁰⁴。

● その他

ビスホスホネート薬服用開始後に筋・関節痛、発熱を生じることがあり、急性期反応あるいはインフルエンザ様症状と呼ばれる⁶⁰⁶。特に 1 回の投与量の多い月（4 週）に 1 度の製剤での頻度が高い。初回投与時に生じやすく、症状は短期間に改善し、その後の再発は少ない。

米国で行われたゾレドロネートの臨床試験で心房細動の合併が有意に増加することが報告された。しかしながらその後、他のビスホスホネート薬では合併率は高くななく、因果関係は証明されておらず、臨床的には問題とされない⁶⁰⁷。食道癌発生との関連性を指摘する報告がある⁶⁰⁸が、因果関係については否定的な観察研究の方が多い⁶⁰⁹。

長期間にわたるビスホスホネート薬治療により頸骨壊死や非定型大腿骨骨折発生リスクが上昇することから、一定期間治療した後の休薬について、アレンドロネートの長期臨床試験結果に基づき以下の提案がなされている⁶¹⁰。ビスホスホネート治療開始後 3～5 年で対象例の骨折リスクを評価し、高リスク（大腿骨近位部骨密度が T スコアで ≤ -2.5 の場合や椎体または大腿骨近位部の骨折がある場合）、中等度リスク（大腿骨近位部骨密度 > -2.5 で椎体や大腿骨近位部骨折がない場合）、低リスクの 3 群に分けて検討し、高リスク群ではビスホスホネートを継続し、中等度リスク群では休薬のリスクとベネフィットを症例ごとに検討した上で休薬を考慮し、低リスク群では治療の必要性がなくなっているため中止する。

- E. 骨粗鬆症の薬物療法
 b. 各薬物の特徴とエビデンス
 (6) ビスホスホネート薬

① エチドロネート

CQ 薬物の特徴は

エチドロネート（エチドロン酸）は、わが国で1996年に骨粗鬆症に対して保険承認された最初のビスホスホネート薬であり、第一世代のビスホスホネート薬に分類される。その骨吸収抑制作用とP-C-P構造分子に特有な骨形成抑制作用の発現濃度の差が2倍程度で安全域が狭く、骨粗鬆症治療に有用な骨吸収抑制作用発現の2倍程度の用量で骨軟化症を引き起こす危険性があり、使用にあたっては注意が必要となる。この点、骨吸収抑制作用発現が骨形成抑制作用発現のための用量の1/1,000のオーダーでみられる第二世代（アレンドロネート）や第三世代（リセドロネート）の薬と比べて大きな欠点となり、新世代ビスホスホネート薬が使用可能な状況ではそれらを第一選択薬と位置づける根拠となる。この狭い安全域を有効に臨床利用するために周期的間歇投与法が採用されている。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

エチドロネートは他のビスホスホネート薬と同様、骨吸収抑制薬であるため、高回転型骨粗鬆症が良い適応となる。

現在までに施行されたエチドロネートに関する臨床試験はエチドロネートの効果に関して明確な結論を導くには不十分である。2006年版のガイドライン作成時から新たに施行・報告された大規模疫学研究はなく、新たなエビデンスの追加はない。わが国からのエチドロネートのRCTは4つあり、海外での400 mg/日投与とは異なり、200 mg/日投与での検討であるが、明らかな骨代謝マーカー低下⁵⁶⁰、骨密度上昇効果⁶¹¹、さらには、症例数は少なく信頼度は低

いものの椎体骨折抑制効果を示唆している^{560,611-613}。

さらに、活性型ビタミンDとの併用で骨密度上昇の増幅が報告されている⁶¹⁴。

CQ 骨折抑制効果はあるか

表1に示したように骨折をエンドポイントとした臨床試験の内、椎体骨折の二次予防試験の大半で、エチドロネート群における骨折リスクの有意な低下が示されている。しかし、個々の試験での症例数が少なく信頼度は必然的に低くなる。11件の適格な臨床試験結果のメタアナリシスが2010年に示されている³³⁴。その結果、椎体骨折の二次予防試験ではエチドロネート400 mg/日投与で有意な骨折リスクの低下が示された。一方、椎体骨折の一次予防試験および非椎体骨折に対しては一次・二次予防試験のいずれでも、エチドロネートによる骨折リスクの有意な低下は認められなかった。

有効性の評価

- 骨密度：上昇効果がある (A)。
 椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)。
 非椎体骨折：抑制するとの報告はない (C)。
 大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)。

骨密度上昇効果については明らかなエビデンスがある。椎体骨折については既存骨折を有する患者での二次予防効果についてのエビデンスはある一方、未骨折者における一次予防効果は否定されている。非椎体骨折抑制効果については明らかなエビデンスはない。

表37 エチドロネートのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	560	132 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 200 mg, 2年間	腰椎骨密度 0.5%低下 (対照群 3.3%低下)	II
	611	40 (試験薬 vs アルファカルシドール)	RCT, 日本, 200 mg, 2年間, 二次予防	腰椎骨密度 10.2%上昇	II
	612	403 (試験薬 vs アルファカルシドール)	RCT, 日本, 200mg・400mg, 1年間	腰椎骨密度 2.4%上昇 (200mg) 3.4%上昇 (400mg)	II
	613				
	615	152 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 40mg, 2年間	腰椎骨密度 2.14%上昇	II
	616	100 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 400 mg, 4年間	腰椎骨密度 15.91%上昇 大腿骨近位部骨密度上昇	II
	617	54 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 400 mg, 4年間	腰椎骨密度 2.93%上昇 大腿骨近位部骨密度 2.02%上昇	II
	618	80 (試験薬 vs カルシウム薬)	RCT, 海外, 400 mg, 4年間	腰椎骨密度 2.53%上昇	II
	619	57 (試験薬 vs カルシウム薬)	RCT, 海外, 400 mg, 4年間	橈骨遠位端骨密度 1.0%上昇 橈骨近位端骨密度 0.1%低下	II
	620	108 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 400 mg, 2年間	腰椎骨密度 2.53%上昇 大腿骨近位部骨密度→, 中手骨骨密度→	II
	621	66 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 400 mg, 3年間	腰椎骨密度 5.3%上昇	II
	622	423 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 400 mg, 2年間	脊椎骨密度 4.2%上昇	II
	623	35 (試験薬 vs カルシウム / ビタミンD)	RCT, 海外, 400 mg, 4年間	脊椎骨密度 4.3% (2年)・7.3% (4年) 上昇 大腿骨近位部骨密度 1.2% (2年)・0.9% (4年)	II
骨折 (椎体)	334	163 一次予防	メタアナリシス, 海外, 400 mg	椎体骨折リスク 低下しない	I
	334	695 二次予防	メタアナリシス, 海外, 400 mg	椎体骨折リスク 47%低下	I
骨折 (非椎体)	334	163 一次予防	メタアナリシス, 海外, 400 mg	非椎体骨折リスク 低下しない	I
	334	787 二次予防	メタアナリシス, 海外, 400 mg	非椎体骨折リスク 低下しない	I

E. 骨粗鬆症の薬物治療

b. 各薬物の特徴とエビデンス

(6) ビスホスホネート薬

② アレンドロネート

CQ 薬物の特徴は



アレンドロネート（アレンドロン酸）連日 5mg 錠、週 1 回 35mg 錠および 4 週に 1 回の 900 μ g 点滴静注製剤投与では腰椎骨密度と尿中 NTX は同等の変動を示し、サロゲートマーカーに対する効果の同等性が確認されている^{593,624}。そして、服用のしやすさと他の薬剤との差別化を目的とした週 1 回の経口ゼリー製剤 35mg は週 1 回 35mg 錠と血清の薬物動態学的パラメータの同等性が示されている⁶²⁵。このように種々の剤形が揃っている。薬剤に関連した副作用とそれによる投薬中止の頻度は週 1 回製剤で連日製剤より少ない傾向を示した⁵⁹³。副作用については V-E. a. 骨粗鬆症治療における一般的な注意点および V-E. b. (6) ビスホスホネート薬を参照。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

海外の RCT で 10 年間の投与により腰椎骨密度は最大 13.7%，大腿骨近位部は最大 6.7% 上昇し⁵⁹⁸、国内の RCT でも 3 年間で腰椎骨密度は 9.2% 上昇した⁶²⁶（レベル II）。一方、DXA による橈骨測定や超音波による測定では 10 年間の投与でも有意差は得られない⁵⁹⁸。

FIT 試験のサブ解析ではビタミン D の充足状態はアレンドロネートによる骨密度上昇に影響しなかった⁶²⁷。一方、ビタミン D 不足例に対する天然型ビタミン D との合剤を用いた RCT では、合剤による骨密度上昇が通常の骨粗鬆症治療に比し有意に優れていた⁶²⁸。また、カルシトリオールとの併用では単独に比し有意に腰椎骨密度が上昇したとされ、血清 PTH 値の低下が著しいほど骨密度が大きく上昇したとされる⁶²⁹。さらに、別の RCT でアルファカルシドールとの併用では単独に比し有意に腰椎骨密度が上昇し、pQCT による脛骨の海綿骨および皮質骨骨密度も有意な上昇を示した⁶³⁰。以上より、ビタミン D 不足例に対してはビタミン D の併用が望ましいと考えられる。

CQ 骨折抑制効果はあるか

閉経後骨粗鬆症において、椎体骨折^{359,631}、非椎体骨折^{359,631}、大腿骨近位部骨折^{631,633}、手関節部骨

折⁶³¹に対する抑制効果が確認されている（レベル I）。5 年間のアレンドロネート治療後さらに 5 年間治療を継続する群とプラセボ投与群の試験（FLEX）の解析では、プラセボ群に比し治療を継続した群では有意に臨床椎体骨折が抑制された⁶³²。同じ試験のサブ解析により、既存椎体骨折がなく試験開始時における大腿骨近位部の骨密度が -2.5SD 以下の例では非椎体骨折も有意に抑制された⁶³⁴。また、FIT 試験のサブ解析では、骨折抑制効果は腎機能に影響されず⁶³⁵、非椎体骨折抑制効果は骨密度低下の程度と無関係に P1NP が高値の例でより強く発揮される³⁶⁸ことが示されている。A-TOP 研究会の JOINT-02 の結果では、特に重症骨粗鬆症においてアレンドロネートに活性型ビタミン D₃ 薬を併用することでより優れた骨折抑制効果が示されており³⁴⁴、骨折抑制の観点からはビタミン D₃ 薬の併用が推奨される（資料 A-TOP 研究会の項を参照）。

男性骨粗鬆症においても椎体骨折抑制効果が確認されている⁶³⁶（レベル I）。

CQ QOLに対する効果はあるか

海外の RCT において腰痛による臥床期間や活動制限日数の有意な減少が示された⁶³⁷。国内の RCT において関節痛、疼痛関連 QOL の有意な改善とともに 4 カ月後にアレンドロネートからアルファカルシドールに変更した例では疼痛と QOL が悪化したことが示されている⁶³⁸。以上より QOL に対する効果が確認されている（レベル II）。A-TOP 研究会の JOINT-02 の結果では、単独、活性型ビタミン D₃ 併用とともに痛みや総合的健康度を改善したとされる（V-C. d. QOL 参照）。

有効性の評価

骨密度：上昇効果がある（A）。

椎体骨折：抑制する（A）。

非椎体骨折：抑制する（A）。

大腿骨近位部骨折：抑制する（A）。

表38 アレンドロネートのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	598	247 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 5 ~ 10mg, 10 年間	腰椎骨密度 9.3 ~ 13.7%上昇 全大腿骨近位部骨密度 2.9 ~ 6.7%上昇	II
	626	170 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 5mg, 3 年間	腰椎骨密度 9.2%上昇	II
	628	456 (天然型ビタミンDと試験薬の合剤 vs 通常の治療)	RCT, 海外, 70mg, 1 年間	各種骨粗鬆症治療薬やカルシウム, ビタミンDサプリメントなどの治療に比し合剤投与は腰椎および全大腿骨近位部の骨密度を有意に上昇	
	629	91 (カルシトリオールと試験薬の併用 vs 試験薬)	RCT, 海外, 70mg 週 1 回, 1 年間	カルシトリオールとの併用は単独に比し有意に腰椎骨密度上昇, 血清 PTH 値の変化と骨密度変化は正の相関	II
	630	180 (アルファカルシドールと試験薬の併用 vs 治療薬)	RCT, 海外, 70mg 週 1 回, 3 年間	アルファカルシドールとの併用は単独に比し有意に腰椎骨密度上昇, pQCT による脛骨海綿骨, 皮質骨骨密度も有意に上昇	II
骨折 (椎体)	359	9,360 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 5 ~ 40mg, 2 ~ 4 年間	椎体骨折リスク 48%低下	I
	631*	7156 (試験薬 vs プラセボ)	システムマティックレビュー, 海外, 10mg, 2 ~ 4 年間	全体として椎体骨折リスク 45%低下	I
		4432 (試験薬 vs プラセボ)		一次予防では椎体骨折リスク 45%低下	
		2724 (試験薬 vs プラセボ)		二次予防では椎体骨折リスク 45%低下	
	632	1099 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 5mg or 10mg, 5 年間延長	臨床椎体骨折リスク 55%低下	II
骨折 (非椎体)	359	3,723 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 5 ~ 40mg, 2 ~ 4 年間	非椎体骨折リスク 49%低下	I
	631*	9481 (試験薬 vs プラセボ)	システムマティックレビュー, 海外, 10mg, 2 ~ 4 年間	全体として非椎体骨折リスク 16%低下 (一次予防は有意差なし)	I
		5049 (試験薬 vs プラセボ)		二次予防では非椎体骨折リスク 23%低下	
骨折 (大腿骨 近位部)	633	6,804 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 5 ~ 20mg, 1 ~ 4.5 年間	大腿骨近位部骨折リスク 55%低下	I
	631*	9807 (試験薬 vs プラセボ)	システムマティックレビュー, 海外, 10mg, 2 ~ 4 年間	全体として大腿骨近位部骨折リスク 40%低下 (一次予防は有意差なし)	I
		5376 (試験薬 vs プラセボ)		二次予防では大腿骨近位部骨折リスク 53%低下	
骨折 (手関節 部)	631*	5049 (試験薬 vs プラセボ)	システムマティックレビュー, 海外, 10mg, 2 ~ 4 年間	手関節骨折リスク 50%低下 (一次予防および合計では有意差なし)	I
骨折 (男性)	636	375 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 10mg, 2 ~ 3 年, 2 ~ 3 年間	椎体骨折リスク 56%低下	I

*骨密度の T スコアが少なくとも -2 以下か既存椎体骨折を有する例を対象とした試験を二次予防とし, T スコアが -2 以上か既存椎体骨折を有する例が 20%未満の場合を一次予防とした。これらのデータが得られない場合には、平均年齢が 62 歳を超える場合を二次予防とした。

E. 骨粗鬆症の薬物療法

- b. 各薬物の特徴とエビデンス
 - (6) ビスホスホネート薬

③ リセドロネート

CQ 薬物の特徴は



リセドロネート（リセドロン酸）は、側鎖にビリジニル基を有する第三世代のビスホスホネート薬に分類され、骨吸収を強力に抑制することにより、骨代謝回転を抑制し、骨密度の上昇および骨折の抑制効果を示す。リセドロネートは、(1) 連日、(2) 週1回と (3) 月1回の3剤形が臨床に使用されており、わが国ではそれぞれ (1) 2.5mg、(2) 17.5mg、(3) 75mg が投与される。副作用については **V-E. a. 骨粗鬆症の薬物治療における一般的な注意点およびV-E. b.(6)** ① ビスホスホネート薬を参照。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

海外のメタアナリシスによると、リセドロネート連日 1.5～3 年間 5 mg の投与は腰椎（4.54%）と大腿骨頸部（2.75%）の骨密度を上昇させる⁶³⁹⁾。

わが国の臨床試験では、リセドロネート週1回 48 週 17.5mg の投与（5.36%）が検討され、腰椎骨密度上昇率は 2.5 mg/ 日連日投与（5.87%）に劣らないことが認められた⁵⁹⁴⁾。

海外の臨床試験では、週1回 35 mg 投与（4.74%）は連日 5 mg 投与（5.17%）と同様の効果であった⁶⁴⁰⁾。

男性骨粗鬆症でも、海外の週1回 2 年間 35mg のリセドロネート投与は女性骨粗鬆症と同様に腰椎骨密度（4.5%）を上昇させた⁶⁴¹⁾。

リセドロネート月1回 2 年間投与による骨密度の上昇効果については、海外の 150mg は連日 5mg と、国内の月1回 12 カ月間 75mg は連日 2.5mg と、ほぼ同等の腰椎骨密度の上昇を示した^{595,642)}。75mg 月1回投与の有害事象については、インフルエンザ様症状や発熱の急性期反応は 2.1% にみられたが、頻度は低く、重篤な症例はなかった⁵⁹⁵⁾。

リセドロネート連日 5mg、1 年間は、ステロイド薬投与（プレドニゾロン 7.5mg 以上 / 日、6 カ月以上）

中の患者の骨密度（腰椎 2.7%，大腿骨近位部 1.9%）を上昇させた⁶⁴³⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

海外のメタアナリシスによると、リセドロネート連日 2.5～5mg の 2～3 年投与は椎体骨折（36% 低下）⁶³⁹⁾、非椎体骨折（27% 低下）⁶³⁹⁾、すべての骨折（42% 低下）⁶⁴⁴⁾、臨床骨折（46% 低下）⁶⁴⁴⁾ のリスクの抑制効果があると報告されている。わが国のリセドロネート 17.5 mg の週1回投与は 2.5mg 連日投与と同等の椎体骨折（新規および増悪）の抑制効果を示す⁵⁹⁴⁾。

大腿骨近位部骨折を主要評価項目とした海外の大規模臨床試験（HIP）（連日 2.5 mg、5mg）では、大腿骨近位部の低骨密度が確認された 70～79 歳の骨粗鬆症患者 5,445 例について、3 年間のリセドロネートの効果が検証された³⁰³⁾。その結果、70～79 歳の骨粗鬆症患者での大腿骨近位部骨折発生率は、リセドロネート投与により 40% 低下した。

CQ QOL に対する効果はあるか

国内のリセドロネート連日 2.5 mg（96 週）投与の臨床試験で、QOL が SF-36 を用いて検討された⁶⁴⁵⁾。リセドロネートは投与前に比較して身体機能、全体的健康感、日常役割機能（精神）、心の健康の QOL スコアは有意な変化を示さなかったが、日常役割機能（身体）、体の痛み、活力、社会生活機能を改善した⁶⁴⁵⁾。

有効性の評価

骨密度：上昇効果がある（A）。

椎体骨折：抑制する（A）。

非椎体骨折：抑制する（A）。

大腿骨近位部骨折：抑制する（A）。

表39 リセドロネートのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	639	2,138 (腰椎) 2,337 (大腿骨近位部) (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外 5mg/ 日 1.5 ~ 3 年間	腰椎骨密度 4.54%上昇 大腿骨近位部骨密度 2.75%上昇	I
	594	409 (週 1 回 vs 連日)	RCT, 国内 17.5mg/ 週 vs 2.5mg/ 日, 48 週間	腰椎骨密度 週 1 回 5.36%上昇 連日 5.87%上昇	II
	640	721 (週 1 回 vs 連日)	RCT, 海外 35mg/ 週 vs 5mg/ 日, 2 年間	腰椎骨密度 週 1 回 4.74%上昇 連日 5.17%上昇	II
	641	284 (男性) (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外 35mg/ 週, 2 年間	腰椎骨密度 4.5%上昇	II
	595	1,292 (月 1 回 vs 連日)	RCT, 海外 150mg/ 月 vs 5mg/ 日, 2 年間	腰椎骨密度 月 1 回 4.2%上昇 連日 3.9%上昇	II
	642	850 (月 1 回 vs 連日)	RCT, 国内 75mg/ 月 vs 2.5mg/ 日, 12 か 月間	腰椎骨密度 月 1 回 5.98%上昇 連日 5.69%上昇	II
	643	196 (ステロイド薬投与) (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外 5mg/ 日, 1 年間	腰椎骨密度 2.7%上昇 大腿骨近位部骨密度 1.9%上昇	II
骨折 (椎体)	639	2,604 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外 2.5 ~ 5 mg/ 日, 2 ~ 3 年間	椎体骨折リスク 36%低下	I
	594	449 (週 1 回 vs 連日)	RCT, 国内 17.5mg/ 週 vs 2.5 mg/ 日, 48 週間	椎体骨折リスク 週 1 回 2.2% 連日 2.7%	II
骨折 (非椎体)	639	12,958 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外 2.5 ~ 5mg/ 日, 2 ~ 3 年間	非椎体骨折リスク 27%低下	I
骨折 (大腿骨近位部)	303	5,445 (70 ~ 79 歳) (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外 2.5mg, or 5mg/ 日, 3 年間	大腿骨近位部骨折リスク 40%低下	II

E. 骨粗鬆症の薬物治療

- b. 各薬物の特徴とエビデンス
 - (6) ビスホスホネート薬

④ ミノドロン酸

CQ 薬物の特徴は


ミノドロン酸 (MIN) は骨粗鬆症治療薬としてわが国で開発された唯一のビスホスホネート薬である。MIN は、骨粗鬆症治療薬として現在国内で用いられているビスホスホネート薬の中で、最も強力な骨吸収抑制作用を有する^{592,646)}。

MIN の国内試験では、骨粗鬆症患者を対象にわが国で初めて RCT が実施された。骨粗鬆症性骨折の発生率は国や人種によって差があるが¹³³⁾、MIN は日本人骨粗鬆症患者を対象として、かつ、日本で承認された用量で骨折抑制効果が検証された唯一のビスホスホネート薬である。

2009 年 4 月に MIN の連日投与製剤が発売され、2011 年 9 月に 4 週に 1 回服用する製剤が使用可能となった。4 週に 1 回服用製剤の投与量は連日製剤の 50 倍で連日製剤と投与量比が異なる。また、本薬による疼痛の改善効果⁴⁶⁰⁾や、他のビスホスホネート薬で効果不十分であった症例からの切替えによる骨密度の上昇効果⁶⁵³⁾などの臨床成績が報告されている。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

閉経後の原発性骨粗鬆症患者を対象にした国内後期 II 相用量反応試験では、連日投与のいずれの用量 (0.5mg, 1.0mg, 1.5mg) においても MIN の 36 週間投与により腰椎骨密度の上昇効果が認められた⁶⁴⁷⁾。引き続いて行われた第 III 相骨密度試験では、平均 64.9 歳の骨粗鬆症患者 270 例を対象に、1 年間にわたって 135 例の MIN 1 mg 連日投与群と 135 例のアレンドロネート 5mg 連日投与群との二重盲検下での比較が行われた⁵⁹⁷⁾。その結果、MIN 投与によって腰椎骨密度が 1 年間で 5.9%，全大腿骨近位部骨密度が 3.5% と、いずれも有意に上昇し、アレンドロネートに対する非劣性が確認された (レベル II)。50 例の MIN 1 mg 連日投与群と 50 例のアレンドロネート 35mg 週 1 回投与群で 48 週間の腰椎骨密度の上昇はそれぞれ 7.0%，5.6% であった⁶⁴⁸⁾ (レベル II)。また、26 例の MIN 1 mg 連日投与群と 24 例のリセドロネート 17.5mg 週 1 回投与群で 12 カ月間の腰椎骨密度の上昇はそれぞれ 6.43%，5.49% であった⁶⁴⁹⁾ (レベル

II)。

704 例の骨粗鬆症患者を対象に実施した RCT での骨密度推移を、前期高齢者 (75 歳未満) と後期高齢者 (75 歳以上) に層別解析した結果は、MIN 1 mg 連日投与群では 2 年間で腰椎骨密度が前期高齢者で 8.1%，後期高齢者で 8.7% 上昇し、年齢にかかわらず有意な骨密度の上昇が認められた⁶⁵⁰⁾。この試験は 1 年延長し、3 年間にわたる骨密度推移が 64 例で観察され、腰椎骨密度が 3 年間で 10.4% 上昇した⁶⁵¹⁾ (レベル IV)。月 1 回 50mg および 30mg 投与と連日 1mg 投与の 3 群で 1 年間の骨密度変化が観察され、腰椎、全大腿骨近位部骨密度の上昇率に差がなかった⁵⁹⁶⁾ (レベル II)。

連日投与の MIN あるいは連日および週 1 回投与の他のビスホスホネート薬で治療中の骨粗鬆症患者のうち、月 1 回投与への変更を希望した 264 例を対象に月 1 回投与製剤の MIN へ変更し 6 カ月間治療した結果、非変更群では変化が見られなかったのに対し、変更群では腰椎で 1.5%，橈骨遠位で 1.1% の有意な骨密度上昇 (対 YAM 値の変化率) が観察された (レベル III)⁶⁵²⁾。他のビスホスホネート薬での骨密度上昇が不十分な 14 例に対して MIN 1mg 連日投与を開始した結果、骨密度の有意な上昇が得られたとするケースシリーズが報告されている (レベル V)⁶⁵³⁾。

103 例の骨粗鬆症患者を対象にした大腿骨近位部骨密度データに基づいた Hip Structure Analysis (HSA) の結果では、1 年間の MIN 1 mg 連日投与によって骨強度指数の有意な上昇が観察された (レベル V)⁶⁵⁴⁾。

以上のとおり、MIN による骨密度上昇効果は複数の臨床試験や臨床研究により証明されている。

CQ 骨折抑制効果はあるか

本薬はわが国で初めてプラセボを対照とした骨折抑制効果が証明されたビスホスホネート薬である。原発性骨粗鬆症患者 (平均 71.4 歳) 704 例を対象とした国内第 III 相骨折試験では、プラセボを対照とした MIN 1mg の 2 年間にわたる骨折発生率の比較が行われた⁶⁰⁰⁾。その結果、椎体骨折発生率がプラセボ群で 24.0% であったのに対し、MIN 1 mg 連日投与群で

表40 ミノドロン酸のおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	647	352 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, MIN 0.5 ~ 1.5mg/日, 36 週間	腰椎骨密度 5.65 ~ 6.42%上昇 (対照: 0.72%上昇)	II
	597	260 (試験薬 vs ALN)	RCT, 国内, MIN 1mg/日, ALN 5mg/日, 1年間	腰椎骨密度 MIN: 5.86%, ALN: 6.29%上昇 大腿骨近位部 MIN: 3.47, ALN: 3.27%上昇	II
	650	674 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, MIN 1mg/日, 2年間	75歳未満 8.1%上昇 75歳以上 8.7%上昇	II
	648	100 (試験薬 vs ALN)	RCT, 国内, MIN 1mg/日, ALN 35mg/週, 1年間	腰椎骨密度 MIN: 7.0%, ALN: 5.6%上昇	II
	649	50 (試験薬 vs RIS)	RCT, 国内, MIN 1mg/日, RIS 17.5mg/週, 1年間	腰椎骨密度 MIN: 6.43%, RIS: 5.49%上昇	II
	596	463 (試験薬)	RCT, 国内, MIN 1mg/日, 30mg/月, 50mg/月, 1年間	3群間で腰椎, 大腿骨近位部の変化率に差無し	II
骨折 (椎体)	600	704 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, MIN 1mg/日, 2年間	椎体骨折リスク 59%低下	II
	650	674 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, MIN 1mg/日, 2年間	75歳未満 椎体骨折リスク 59%低下 75歳以上 椎体骨折リスク 59%低下	II

は 10.4% で、相対危険度は 0.411 (95% 信頼区間 0.267 ~ 0.634) と 59% の骨折リスクの低下を示した。この結果を NNT に換算すると 7.4 となる。この骨折リスクの低減は、75歳未満の前期高齢者と 75歳以上の後期高齢者で同等であった⁶⁵⁰。また、ベースラインでの既存椎体骨折数、重症度にかかわらず骨折抑制効果が認められた⁶⁵⁵。本試験はプラセボ群を実薬に変更して 1 年間の延長試験が実施され、24 ~ 36 カ月での骨折発生率は 24 カ月までと同程度であった⁶⁵¹。

以上のとおり、MIN による椎体骨折抑制効果はエビデンスレベルの高い臨床試験により証明されている。一方、非椎体骨折・大腿骨近位部骨折抑制効果を主要評価項目として検証した MIN の臨床試験は、これまで実施されていない。ビスホスホネート薬では一般的に、骨密度上昇、骨代謝マーカー測定値の改善が同等であれば、骨折抑制効果も同じであると推定される^{1127,1128}ため、ミノドロン酸はアレンドロネートと同様の大腿骨近位部骨折抑制効果を有すると推定される。現在、非椎体骨折と大腿骨近位部骨折抑制効果を主要評価項目とした 2 年間にわたる臨床試験 (A-TOP (JOINT-04)) が進行中でその結果が待たれている。

CQ QOL に対する効果はあるか

MIN は国内でのみ使用されているためその疼痛改善効果については国内での臨床研究に限られている。37 例の MIN 投与群と 31 例のアレンドロネート投与群の 6 カ月間にわたる RCT では、両群とも visual analog scale (VAS) で評価した腰痛の有意な改善がみられ、群間での差はなかった⁴⁶⁰ (レベル II)。他のビスホスホネート薬から月 1 回投与への変更を希望した 264 例を対象に、月 1 回投与製剤の MIN へ変更し 6 カ月間治療した結果、非変更群に比較して VAS で評価した腰痛の有意な改善を認めた⁶⁵² (レベル III)。骨粗鬆症または関節痛を有する症例を対象としたケースシリーズでの疼痛改善効果が報告されている (レベル V)^{656,657}。

以上、MIN による疼痛改善効果は、少数例の日本人骨粗鬆症患者を対象とした複数の臨床研究で確認されている。疼痛は QOL 低下の大きな要因であることから、MIN の QOL 改善効果が期待できる。

有効性の評価

骨密度：上昇効果がある (A)。

椎体骨折：抑制する (A)。

非椎体骨折：抑制するとの報告はない (C)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

- b. 各薬物の特徴とエビデンス
 - (6) ビスホスホネート薬

⑤ イバンドロネート

CQ 薬物の特徴は



イバンドロネート（イバンドロン酸）は、わが国では注射剤が用いられている窒素含有ビスホスホネートである。海外では、最初に連日経口剤（2.5mg）の骨折発生抑制効果が示された⁶⁰²⁾後、3カ月に1回の急速静脈内（ボーラス）投与（3mg/3mL）する注射剤が承認・販売され^{658,659)}、国内では、1カ月に1回のボーラス投与（1mg/1mL）する注射剤が承認・販売されている。イバンドロネートはボーラス投与が可能な唯一のビスホスホネート薬であり、薬物が確実に血中に届くため、確実な効果が期待できる。また、注射剤であるため、ビスホスホネート経口剤の服薬が困難な患者への投薬が可能であり、アドヒアランスの向上も期待できる。経口剤については、海外では月1回投与（150mg）の製剤が承認・販売され⁶⁶⁰⁻⁶⁶³⁾、国内においては月1回投与製剤が月1回注射剤と骨量増加において非劣性が検証された⁶⁶⁴⁾。

国内におけるイバンドロネートのエビデンスとしては、プラセボ群に対する注射剤の有効性を第II相臨床試験で確認後⁶⁶⁵⁾、第II/III相臨床試験（MOVER試験）で骨折発生抑制効果を検証した⁶⁶⁶⁾。この試験は、3年間に渡る長期投与において、男性患者を含む60歳以上の原発性骨粗鬆症患者1,265人を対象に、リセドロネート連日経口剤との比較試験（非劣性試験）として実施された。ボーラス投与のビスホスホネートとして、日本人骨粗鬆症患者の骨折発生抑制効果を3年に渡り検証した国内初のエビデンスである。また、イバンドロネート注射剤は2用量（1mg並びに0.5mg）検討され、骨密度増加・骨折抑制効果において用量反応性が示された。ボーラス投与製剤に共通な副作用である急性期反応については、1mgは7.1%であった（リセドロネート連日経口剤:3.0%）が、初回に多く、ほとんどの症状は軽度であった。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

MOVER試験における腰椎骨密度は、イバンドロネートとリセドロネートは3年間を通して上昇したが、イバンドロネートはリセドロネートに比べて投与開始6カ月目という早期から有意に上昇し、3年投

薬後、リセドロネート7.6%に対し、イバンドロネートでは9.0%と有意に上昇した。大腿骨骨密度についても同様の傾向が認められ、3年投薬後の上昇率は、リセドロネート2.0%に対し、イバンドロネートでは3.1%と有意に上昇した⁶⁶⁶⁾。

海外の臨床試験においても、注射剤の第III相試験にあたるDIVA試験において、2年投薬後の腰椎骨密度上昇率は、連日経口剤（2.5mg）4.8%に対して、3カ月に1回注射剤（3mg）は6.3%であり、有意な上昇が示された。また、このDIVA試験後に引き続いて実施された3年間の継続試験（DIVA-LTE試験）において、投与期間中に腰椎骨密度は上昇を続け、5年後には8.1%となった⁶⁵⁹⁾。

以上、国内外の多くの臨床成績において、骨密度上昇効果が示されており、さらに、骨密度の上昇が椎体・非椎体骨折発生抑制に寄与すると報告されている⁶⁶⁷⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

MOVER試験において、主要評価項目である非外傷性椎体骨折の3年投薬後の発生率は、リセドロネート17.6%に対して、イバンドロネートは16.1%であった。層別Cox回帰分析では、リセドロネートに対するイバンドロネートのハザード比は0.88（95%信頼区間0.61～1.27）となり、リセドロネートに対する相対リスクは12%の減少であった。骨粗鬆症性の非椎体骨折発生率は、リセドロネート8.4%に対して、イバンドロネート7.2%であり、また、主要6部位（大腿骨、上腕骨、前腕骨、下肢、骨盤及び鎖骨）骨折発生率は、リセドロネート6.3%に対して、イバンドロネート4.6%であった。リセドロネートは他頁において記載されているように、VERT試験等多くの臨床試験において椎体・非椎体骨折抑制効果が報告されているが、イバンドロネートは国内臨床試験において、非劣性の有効性が示された⁶⁶⁶⁾。

海外では、まず、BONE試験において、2.5mg連日経口剤における62%の新規椎体骨折リスク低下が示された⁶⁰²⁾。この試験全体においては、非椎体骨折抑制効果は示されていないが、大腿骨頸部骨密度Tスコア-3.0%未満の重症度が高いグループでは、69%

表41 イバンドロネートのおもな臨床試験

効 果	文 献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンスレベル
骨密度	665	104 試験薬 vs プラセボ	RCT, 国内, 月1回1mg・月1回0.5mg・2カ月に1回2mg・6カ月	腰椎骨密度(1mg) 3.73%上昇	II
	666	1,134 試験薬 vs リセドロネート	RCT, 国内, 注射剤:月1回1mg・月1回0.5mg, リセドロネート連日経口, 3年間	腰椎骨密度(月1回1mg) 9.02%上昇 腰椎骨密度(月1回0.5mg) 7.68%上昇	II
	658	1395 試験薬 vs 連日経口剤	RCT, 海外, 注射剤:3カ月に1回3mg・2カ月に1回2mg 連日経口剤:2.5mg, 2年間	腰椎骨密度(3カ月に1回3mg) 6.3%上昇(2カ月に1回2mg) 6.4%上昇	II
	659	528 試験薬	RCT, 海外, 注射剤:3カ月に1回3mg・2カ月に1回2mg・延長3年, 計5年間	腰椎骨密度(3カ月に1回3mg) 8.1%上昇 2カ月に1回2mg 8.4%	II
骨折 (椎体)	666	1,134 試験薬 vs リセドロネート	RCT, 国内, 注射剤:月1回1mg・月1回0.5mg, リセドロネート連日経口, 3年間	3年後の発生率は, リセドロネート17.6%に対して, イバンドロネートは16.1%, ハザード比は0.88(95%信頼区間 0.61~1.27)	II
骨折 (非椎体)	666	1,134 試験薬 vs リセドロネート	RCT, 国内, 注射剤:月1回1mg・月1回0.5mg, リセドロネート連日経口, 3年間	発生率は, リセドロネート8.4%, イバンドロネート7.2%。主要6部位骨折発生率は, リセドロネート6.3%, イバンドロネート4.6%	II
すべての 臨床骨折	666	1,134 試験薬 vs リセドロネート	RCT, 国内, 注射剤:月1回1mg・月1回0.5mg, リセドロネート連日経口, 3年間	発生率は, リセドロネート15.7%, イバンドロネート13.3%	II

のリスク低下が示された⁶⁰²。この2.5mg連日経口剤は実臨床では使用されず、続いて、3カ月に1回3mgの注射剤、月1回150mgの経口剤が承認され臨床的に広く処方された。そこで、イバンドロネートでは、annual cumulative exposure (ACE) の考え方に基づき、ACEが10.8mg以上を高ACE(3カ月に1回3mgの注射剤はACE12mg、月1回150mgの経口剤はACE10.8mg)として、プラセボあるいは低ACE(5.5mg以下、2.5mg連日経口剤はACE5.5mg)に対する、非椎体骨折発生抑制効果が検討された。その結果、高ACEグループでは、プラセボに対して非椎体骨折発生を有意に抑制し⁶⁶⁸、また、低ACEグループに対しても、非椎体骨折発生を有意に抑制した⁶⁶⁹⁻⁶⁷⁰。さらにこの高ACEの用量においては、非椎体骨折や臨床骨折の発生抑制効果が5年にわたって示された⁶⁷¹。これらの解析は、規制当局へ提出された複数のRCTの全個別患者データを用いたメタアナリシスによるもので、非椎体骨折発生抑制における用量反応性が示され、臨床用量において抑制効果が証明された。

これらに並行して、市販後のデータベースを用いたより大規模な観察試験であるVIBE試験では、週1回投与のビスホスホネート製剤(アレンドロネート、リセドロネート)と月1回投与のイバンドロネート経口剤における骨折発生抑制効果が比較された。その結果、週1回投与のビスホスホネート群に対して、あるいは、

アレンドロネート群、リセドロネート群個別に対しても、椎体骨折発生についてはイバンドロネートが有意に、非椎体骨折や大腿骨近位部骨折発生については同等の抑制効果を示した⁶⁷²。しかしながら、大腿骨近位部骨折発生について、RCTによる抑制効果は示されていない。

CQ QOLに対する効果はあるか

MOVER試験において、SF-36を用いたQOL評価が実施された。その結果、すべての項目において、リセドロネート同様に、QOLの悪化は認められなかつた⁶⁷³。海外データにおいては、骨粗鬆症患者満足度質問票(OPSQ)を用いて、特にビスホスホネート経口剤に関する上部消化管での忍容性を検討し、ボーラス投与経口剤も注射剤も有意に改善することが報告されている⁶⁷⁴⁻⁶⁷⁵。また、VIVA試験においては、痛みの改善指標とした鎮痛剤の使用の割合が、対照群のアレンドロネートに対して有意に少ないことが報告されている⁶⁷⁶。

有効性の評価

骨密度: 上昇効果がある (A)。

椎体骨折: 抑制する (A)。

非椎体骨折: 抑制するとの報告がある (B)。

大腿骨近位部骨折: 抑制するとの報告はない (C)。

ラロキシフェン塩酸塩などのSERM（選択的エストロゲン受容体モジュレータ）は、選択的に骨のエストロゲン受容体に作用する。骨のエストロゲン受容体に結合後、骨代謝回転に関するサイトカインを介して、エストロゲンと同様な骨吸収抑制作用を示す。乳腺や子宮のエストロゲン受容体には拮抗薬として作用するため、乳がんや子宮体がんを悪化させる危険性は少ない。

(7) SERM

① ラロキシフェン

CQ 薬物の特徴は

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator: SERM) に属する骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェン (RLX) は、エストロゲンとほぼ同等の親和性でエストロゲン受容体 (ER) と結合する。RLX は、ER の C 端側ヘリックス 12 に特有の構造変化を起こすことで、組織特異的な薬理作用を発現すると考えられている。RLX は、乳房や子宮では抗エストロゲン作用を、骨に対してはエストロゲン様作用を発揮する⁶⁷⁷⁾。海外の大規模 RCT (MORE 試験) では、静脈血栓塞栓症 (VTE; 1% の発現率、プラセボ群の 2 倍) が RLX の臨床的に重要な有害事象であった⁶⁷⁸⁾。7,557 例の閉経後骨粗鬆症患者を対象に実施したわが国の市販後 3 年間の特定調査成績における VTE の発現率は 0.2% であった⁵⁰²⁾。また、同じ調査における 75 歳以上での VTE および心血管系の有害事象発現率は 75 歳未満と同等であった⁶⁹⁶⁾。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

MORE 試験で、腰椎および大腿骨骨密度は RLX 投与 1 年後に有意な上昇が認められ、以後、3 年間の投与期間を通じて維持された^{679,680)}。また、MORE 試験からさらに 4 年間継続した CORE 試験で、投与 7 年後も腰椎骨密度の上昇が示された⁶⁸¹⁾。国内の 3 年間の特定調査成績においても一貫した腰椎骨密度の上昇が示されている⁵⁰²⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

MORE 試験で、RLX の新規椎体骨折抑制効果は、投与 1 年目から認められ⁶⁸²⁾、4 年目の新規椎体骨折抑制効果は 3 年目までとほぼ同等であった⁶⁸⁰⁾。臨床椎体骨折発生率は 3 年間で 60% 低下した^{679,683)}。また、骨量減少例（既存椎体骨折がなく、大腿骨骨密度 T-スコア -1 から -2.5）に対する有意な椎体骨折抑制効果が示されている⁶⁸⁴⁾。冠動脈疾患の高リスク症例を対象に実施された RUTH 試験では、副次評価項目ではあるが、臨床椎体骨折の発生率はプラセボ群に比して有意に 35% 低下した⁶⁸⁵⁾。

もうひとつの SERM であるバゼドキシフェンの第 III 相臨床試験において、実薬対照例として RLX 投与群が設定されており、3 年間の RLX 投与により新規椎体骨折発生率は 42% 低下することが確認されている⁶⁸⁶⁾。また、FRAX® を用いた骨折確率による層別解析では、10 年間の骨折確率が 2.5% 以上、5.0% 以上、7.5% 以上および 10.0% 以上の各群において、RLX により形態骨折が有意に抑制されるとの結果が得られている⁶⁸⁷⁾。

MORE 試験全体では、RLX の有意な非椎体骨折抑制効果は示されていないが、重症の既存椎体骨折を有する症例を対象にした追加解析では、RLX 投与群で非椎体骨折の減少が認められている²¹⁴⁾。米国 2 州のメディケア受給者で、65 歳以上の骨粗鬆症患者 43,135 例を対象とした 12 カ月間の観察研究では、RLX 群とアレンドロネートあるいはリセドロネート群の非椎体骨折発生率に有意な相違は認められなかつた⁶⁸⁹⁾。また、わが国のブリッジング試験と 204 例の中国人患者での試験の統合解析でも、椎体および非椎体の全臨床骨折の有意な発生率低下が認められた⁶⁹¹⁾。国内で実施した 3 年間の特定調査成績では、全臨床骨折の発生率は 1.2% であった⁵⁰²⁾。

CQ QOL に対する効果はあるか

3,299 例の閉経後骨粗鬆症患者（平均年齢 67.6 歳）を対象に実施されたドイツでの多施設共同研究では、全身的な骨痛に関して、RLX 投与により 67.6% の相対的改善が得られたとされている⁶⁹⁰⁾。わが国の閉経後骨粗鬆症患者 506 例を対象に、QOL に及ぼす RLX の影響を検討した観察研究では、JOQOL スコアは娛樂・社会活動、姿勢・体形を除くすべてのドメインおよび総合点で有意な改善が認められた⁶⁹²⁾。特に「痛み」に最も大きな改善が認められた。EQ-5D 効用値は 8 週時、24 週時ともに投与開始前と比較し有意に改善し、SF-8 はいずれの下位尺度および身体的、精神的サマリースコアにおいても有意な改善が認められた⁶⁹²⁾。同研究では、RLX 投与 8 週時および 24 週時ともに投与開始前と比較し VAS 評価値が有意に改善し、30% を超える症例で 2.0 cm/10 cm 以上の改善

表42 ラロキシフェンのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文 献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レ ベル
骨密度	694	10,199 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 30・60・120・150mg, 1～3年間	腰椎骨密度 2.51%上昇 大腿骨骨密度 2.11%	I
	679 680	7,705 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 60・120mg, 3年間および4年間	60mg群のみ記載 3年後: 腰椎骨密度 2.6%上昇 大腿骨骨密度 2.1%上昇 4年後: 腰椎骨密度 2.6%上昇 大腿骨骨密度 2.1%上昇	II
	681	386 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 60mg, MORE試験から継続して4年間	腰椎骨密度 2.2%上昇 大腿骨骨密度 3.0%上昇	II
	695	284 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 60・120mg, 1年間	60mg群のみ記載 1年後: 腰椎骨密度 3.5%	II
骨折	683	8,282 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 30・60・120・150mg, 1～3年間	60mg群のみ記載 椎体骨折リスク 40%低下	I
	679 680 684	7,705 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 60mg, 120mg, 3年, 4年	60mg群のみ記載 3年間 既存骨折無 椎体骨折リスク 50%低下 既存骨折有 椎体骨折リスク 30%低下 4年間 既存骨折無 椎体骨折リスク 48%低下 既存骨折有 椎体骨折リスク 35%低下 骨量減少例(3年間) 椎体骨折リスク 47%低下 臨床椎体骨折リスク 75%低下	II
	685	10,101 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 60mg, 中央値5.6年間	臨床椎体骨折リスク 35%低下	II
	686	6,847 (試験薬 (BZD) vs RLX vs プラセボ)	RCT, 海外, 60mg, 3年間	プラセボに対して新規椎体骨折リスク 42%低下	II
QOL・そ の他	690	3,299 (試験薬のみ)	多施設共同前向きコホート観察研究(海外, 60mg, 6カ月)	6カ月後のVAS中央値27.00mm低下(46%), 痛みの頻度の相対減少率: 腰背部痛: 32.5%, 関節痛: 36.9%, 全身的な骨痛: 67.6%	IV
	692	506 (試験薬のみ)	多施設共同前向きコホート観察研究(国内, 60mg, 6カ月)	JOQOL 2000: 総合点変化量の有意な改善	IV
	693	15,234 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス	あらゆる原因による死亡 10%低下	I

が認められた⁶⁹²。さらに、特定調査成績の追加解析において、活性型ビタミンD₃製剤併用の有無で比較すると、24週時に併用群ではJOQOLトータルスコアやSF-8の身体および精神関連スコア、さらにVAS評価値の改善度が単独群よりも有意にすぐれており、RLXと活性型ビタミンD₃製剤併用によるQOLと疼痛の改善効果が示唆される⁴⁰²。閉経後女性に対する

RLX治療は、あらゆる原因による死亡率を10%低下させることができ MORE 試験、CORE 試験、RUTH 試験のメタアナリシスで示されている⁶⁹³。

有効性の評価

骨密度: 上昇効果がある (A)。

椎体骨折: 抑制する (A)。

非椎体骨折: 抑制するとの報告がある (B)。

大腿骨近位部骨折: 抑制するとの報告はない (C)。

- E. 骨粗鬆症の薬物療法
 - b. 各薬物の特徴とエビデンス
 - (6) SERM

② バゼドキシフェン

CQ 薬物の特徴は

選択的エストロゲン受容体モジュレーター (selective estrogen receptor modulator : SERM) の1つであるバゼドキシフェン (BZA) は、有効性および安全性、忍容性の改善を目的として創薬され、その基礎および臨床試験における結果から第三世代もしくは次世代の SERM とする考えもある^{699,701,703,716}。BZA は、骨格系および脂質代謝に対し、選択的にエストロゲン作動薬として作用する一方、乳房組織および子宮内膜組織に対するエストロゲンの好ましくない作用を示さないことを特徴としている^{697-704,715}。

海外では、閉経後骨粗鬆症患者 (n = 7,492) を対象に BZA 20 mg を3年間投与することによる骨粗鬆症治療効果の検証を目的として、大規模なプラセボおよび実薬 (ラロキシフェン) 対照、国際共同無作為化二重盲検試験 (海外第III相試験) が実施された⁶⁸⁶。なお、当該試験では投与期間を7年まで延長した継続試験が実施された結果、BZA の長期にわたる安全性と効果の持続性が確認された⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁷。

国内では、閉経後骨粗鬆症患者 (n = 423) を対象に BZA 20 mg と 40 mg の2年間投与における腰椎 (L1 ~ L4) 骨密度の変化の用量反応性を検証するとともに、安全性プロファイルについてプラセボを対照に検討することを目的とした、プラセボ対照多施設共同、無作為化二重盲検、用量反応比較第II相試験 (国内第II相試験) が実施された⁷⁰⁸。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

海外第III相試験では腰椎骨密度 (L1 ~ L4) は6ヵ月後に有意な上昇が認められ、3年後まで継続した (p < 0.001)。大腿骨骨密度に関しても同様に有意な上昇が認められた (p < 0.001)⁶⁸⁶。

国内第II相試験では BZA 20 mg の2年間投与により、腰椎骨密度 (L1 ~ L4 および L2 ~ L4) に関して、プラセボ投与群に比較し 24 週後に有意な上昇が認められ、2年後まで継続した (p < 0.001)。また、大腿骨骨密度に関しても、プラセボ投与群に比較し有意な上昇が認められた (p < 0.001)⁷⁰⁸。この国内第II相試験は骨密度に関する用量反応試験として、骨折

試験である海外第III相試験とのブリッジングを目的に実施され、BZA 20 mg がわが国での製剤販売承認を得た。このブリッジング解析手法とその過程については論文化⁷⁰⁹されている。海外第III相試験及び国内第II相試験において、BZA 20 mg 投与により、骨吸収および骨形成マーカーに関して、プラセボ投与群に比較し有意な低下が認められた^{686,708}。

CQ 骨折抑制効果はあるか

● 骨折抑制効果 (椎体)

海外第III相試験において、骨粗鬆症を有する閉経後女性 (n = 7,492) に BZA 20 mg を3年間投与したところ、プラセボと比較して新規椎体骨折発生率は約40%の有意な低下が認められた⁶⁸⁶。この新規椎体骨折発生率の有意な低下は7年間の継続試験においても維持され、骨折抑制効果の持続性が確認された^{706,707}。また、BZA の海外第III相試験の結果と各種経口ビスホスホネート製剤の7つのRCTにおける椎体骨折抑制効果の結果をネットワークメタ解析により解析したところ、BZA の椎体骨折抑制効果は経口ビスホスホネート製剤と同等であることが示唆された⁷¹⁷。

● 骨折抑制効果 (非椎体)

海外第III相試験における非椎体骨折の発生率について、全体の集団では、BZA 投与とプラセボ投与の間に有意差は認められなかった。しかし、骨折リスクの高い閉経後女性のサブグループ (大腿骨近位部骨密度のT-スコアが-3SD以下、または投与前に1カ所以上の中等度または高度の椎体骨折もしくは複数の軽度の椎体骨折が認められた1,772例) における追加解析において、プラセボあるいはラロキシフェン 60 mg と比較して、BZA 20 mg 投与群で早期から低下傾向が認められ、24ヵ月時点では、60%および56% (p=0.013, p=0.028)⁷¹⁶ 36ヵ月時点では50%および44% (p=0.02, p=0.05)^{686,716} と非椎体骨折発生率の有意な低下が確認された。

● 骨折抑制効果 (FRAX アルゴリズムを用いた解析)

FRAX[®] モデルにより算出された「10年以内の骨折

表43 バゼドキシフェンのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	686	7,492 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 20・40 mg, 3年間	腰椎骨密度 2.21 ± 0.16%上昇	II
	708	423 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 20・40 mg, 2年間	腰椎骨密度 2.43 (1.75 ~ 3.12) %上昇	II
骨折	686	7,492 (試験薬 vs RLX vs プラセボ)	RCT, 海外, 20・40 mg, 3年間	椎体骨折発生リスク 42%低下	II
	708	423 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 20・40 mg, 2年間	椎体骨折発生リスク 19%低下 (BZA 20mg (n = 5) : 3.8%, プラセボ (n = 6) : 4.7%)	II

「発生確率」を要因とした追加解析において、骨折発生確率のより高い患者であるほど、BZAの治療効果がより高い傾向が示唆された。「10年以内の骨折発生確率」が6.9%以上の患者では、BZA投与により椎体骨折の有意な減少が確認された。さらに「10年以内の骨折発生確率」が16%以上の患者では、BZA投与により、全ての臨床骨折（痛みなどの症状を伴う椎体骨折と全ての非椎体骨折を含む）の、有意な減少が確認された⁷¹⁰⁾。骨折発生確率の高い患者に対して、治療効果がより高い傾向は、BZAの特徴の一つであり、ラロキシフェンでは認められないことが示された⁶⁸⁷⁾。

● 骨折抑制効果（費用対効果における検討）

閉経後骨粗鬆症患者に対しBZAを3年間投与した海外第III相試験の有効性の結果を用いた医療経済学的検討が実施された。その検討においてヨーロッパ諸国における仮想集団に対するマルコフモデルに基づくシミュレーションが行なわれ、BZAの費用対効果が確認された。さらには骨折リスクが高いサブグループに対する検討では、BZAはラロキシフェンよりも費用対効果に優っていることが示された。また、このBZAの費用対効果は治療開始年齢、骨折リスク、

骨折治療費、骨折転帰などの影響を受けないことが感度分析により確認された⁷¹¹⁻⁷¹⁴⁾。

CQ QOLに対する効果はあるか

市販後に国内で実施された臨床試験において、visual analogue scale (VAS) を用いた疼痛および Euro QOL-5D (EQ-5D) を用いたQOLについて検討された⁷¹⁵⁾。BZA投与によりVAS(平均値±標準偏差)は投与開始時3.5 ± 2.5cmから投与6ヵ月後に1.5 ± 2.0cmへと有意に低下した(p < 0.0001)。EQ-5Dは投与開始時0.765 ± 0.198から投与6ヵ月後に0.854 ± 0.161へと有意に改善した(p = 0.0012)。また、EQ-5Dにおける各質問項目のスコア分布を投与前後で比較したところ、「身の回りの管理」および「疼痛/不快感」で有意な改善が各々認められた(p = 0.0107, p = 0.0084)。骨粗鬆症におけるQOLの低下は、慢性の腰背部痛が大きな要因と考えられることから、この結果は症状改善とQOLの向上に対するBZAの有効性を示すものである。

有効性の評価

骨密度：上昇効果がある (A)。

椎体骨折：抑制する (A)。

非椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)。

- E. 骨粗鬆症の薬物治療
b. 各薬物の特徴とエビデンス

エルカトニンなどのカルシトニン製剤は、破骨細胞のカルシトニン受容体に作用し骨吸収を抑制する。

(8) カルシトニン薬

CQ 薬物の特徴は

破骨細胞や前破骨細胞にはカルシトニン受容体が存在し⁷¹⁸、カルシトニンはこれらの細胞に直接作用してその機能を抑制する骨吸収抑制薬である。またカルシトニンには、主に下行性疼痛抑制系（セロトニン神経系）を介した鎮痛作用があり、明確な鎮痛効果を有する⁷¹⁹。さらに、末梢性のNa₊チャネル発現異常の改善による痛覚過敏の解消および血流改善作用も報告されている^{720,721}。これらのことから早期の疼痛緩和、QOLの改善を期待し、骨粗鬆症性骨折発生直後や椎体骨折に伴う姿勢変形などが生じた症例に対し、最初に選択される薬物の一つである。

カルシトニン薬は海外では経鼻剤が主に用いられ、この剤形で骨折抑制効果や疼痛緩和効果について明確なエビデンスが示唆されているが、現在、国内で使用可能なカルシトニン薬は、サケカルシトニンおよびウナギカルシトニン合成誘導体のエルカトニンの筋注製剤のみである。用法用量は、サケカルシトニンが10単位週2回投与、エルカトニンが10単位週2回投与および20単位週1回投与である。なお、わが国ではエルカトニンがもっぱら使用されている¹¹²⁹。

現在、国内におけるカルシトニン薬の効能・効果は「骨粗鬆症における疼痛」であり、骨粗鬆症に起因する疼痛を有する症例に対し有効である。

カルシトニンをヒトに投与すると用量に応じて抗体が産生されるが、このような抗体は薬物の効果に影響せず、副作用にも関係しないので、モニターする必要はない。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

エルカトニン20単位週1回投与の骨密度上昇効果については、これまでRCTが4件^{560,722-725}（レベルII）報告されている（このうち1つは二重盲検下での試験）。このうちの2件⁷²³と非ランダム化比較試験（CCT）⁷²⁶、ケースシリーズ⁷²⁷において単独投与あるいは乳酸カルシウムとの併用により、対照群に比して腰椎骨密度の上昇が認められた。他のRCTでは橈骨⁵⁶⁰、第二中手骨⁷²⁷の骨密度上昇も認められた。サケカルシトニン10単位週2回投与でも1件の

RCT⁷²⁴で腰椎骨密度の上昇が認められた。

また、単独投与よりも活性型ビタミンD₃との併用の方が腰椎骨密度上昇が大きいとするサケカルシトニンのRCT（レベルII）⁷²⁴、エルカトニンのCCT（レベルIII）⁷²⁶、およびエストロゲンとの併用の方が骨密度上昇が大きいとするエルカトニンのRCT（レベルII）⁷²⁵が報告されている。

以上のとおり、カルシトニン筋注製剤による単独あるいは併用投与での骨密度上昇効果は複数の臨床試験により証明されている。

CQ 骨折抑制効果はあるか

カルシトニン薬の骨折抑制効果については、エルカトニンで1件、サケカルシトニンで2件のRCTが報告され、いずれの試験でも椎体骨折抑制効果を検討している。エルカトニンを使用したRCT⁵⁶⁰では、20単位週1回の2年間の投与によって椎体骨折発生率を対照群に比較して59%低下させた（p < 0.05）が、これ以外にエルカトニンの骨折抑制効果を証明したRCTあるいはCCTはない。サケカルシトニン100IU/日（月10回）2年間の投与により、新規椎体骨折の有意な抑制効果が認められている^{728,729}。

カルシトニン薬の大腿骨近位部骨折、その他の非椎体骨折の抑制効果は証明されていない。

CQ QOLに対する効果はあるか

カルシトニンには鎮痛作用があり、エルカトニンは二重盲検下のRCT⁷³⁰で対照（低用量投与群）に比べて有意に骨粗鬆症に伴う腰背痛の改善効果を示した。また、椎体骨折に伴う疼痛に対する鎮痛効果に関するシステムティックレビュー（レベルI）⁴⁵²では、治療開始後1～4週間にわたり、継続的に日常生活動作での疼痛スコアが有意に低下すると結論された。新鮮椎体骨折例を対象とした国内のオープンRCTでも、治療開始2週後に有意な疼痛改善効果が得られている⁷³¹。さらに活性型ビタミンD₃薬との比較における下肢痛⁷³²やビスホスホネート薬との併用による腰背部痛⁷³³において有意な改善が認められている。

表44 カルシトニンのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	560	132 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週, 2年間	橈骨骨密度 1.6%上昇	II
	724	111 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 10IU X 2/週, 2年間	腰椎骨密度 2.21% 上昇	V
	725	34 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週, 2年間	腰椎骨密度 1% 上昇	III
	723	137 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 20IU/週, 24週間	腰椎骨密度 1.87%	II
	722	231 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週, 26週間	橈骨骨密度 0.25% ~ 6.27% 上昇 中手骨骨密度 2.59% ~ 2.78% 上昇 腰椎 QCT - 4.01% (減少)	II
骨折 (椎体)	560	132 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週, 2年間	椎体骨折リスク 59%低下	II
	729	111 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 筋注 100IU/日, 10日/月, 2年間	椎体骨折リスク 85%低下	II
	728	60 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 筋注 100IU/日, 10日/月, 2年間	椎体骨折リスク 80%低下	II
その他 (疼痛)	730	230 (試験薬筋注10IU or 2.5IU)	RCT, 国内, 筋注 10IU または 2.5IU を週 2 回, 4 週間	有効率 10IU 群 67.6% 2.5IU 群 48.6%	II
	452	246 例	システムティックレビュー (海外)	椎体骨折後 1 ~ 4 週で鎮痛効果がある	I
	718	36 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週, 5 週間	VAS の評価で動作時痛が軽減	II
	731	86 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週 1 回, 3 週間	VAS の評価で起居動作痛が軽減	II
	733	61 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週 1 回, 8 週間	VAS の評価で起床時および来院時の動作時痛軽減	II
	736	33 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 筋注 20IU/週 1 回, 4 週間	歩行能力の改善	II
	738	31 (試験薬 vs プラセボ)	CCT, 国内, 筋注 20IU/週, 5 週間	歩行器自立までの日数短縮	III

QOLに関しては、SF-36を用いた非ランダム化比較試験 (レベルIII)において、3ヵ月目で日常役割機能 (RE), 全体的健康感 (GH) のカテゴリーで、SF-8を用いた非ランダム化比較試験 (レベルIII)において3ヵ月目で身体機能 (PF), 全体的健康感 (GH), 活力 (VT) のカテゴリーと Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ), 対照との間に有意な差が確認された^{734,739}。また、骨粗鬆症患者の大腿骨近位部骨折後の人工股関節全置換術に対するRCT (レベルII)では、12ヵ月までの評価において対照との間に疼痛・ADLに有意な差が認められ⁷³⁵、活性型ビタミンD₃との併用によるRCT (レベルII)では4ヵ月後の歩行能力に対照との有意な差が認められた⁷³⁶。さらに、リハビリテーションの効果 (歩行能力) がエルカトニン投与によって増強されることも報告されている^{737,738}。

したがって、カルシトニンの鎮痛効果は治療例のQOL改善に寄与することから、疼痛改善効果、QOL改善効果に関して有効と考えられる。

有効性の評価

現在、カルシトニン製剤の国内における効能・効果は「骨粗鬆症における疼痛」であり、疼痛を有する症例に対し疼痛改善に有効である (A)。

骨密度：上昇するとの報告がある (B)。

椎体骨折：抑制するとの報告がある (B)。

非椎体骨折：抑制するとの報告はない (C)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない (C)。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

b. 各薬物の特徴とエビデンス

(9) 副甲状腺ホルモン薬

① テリパラチド（遺伝子組換え）

CQ 薬物の特徴は



テリパラチドはヒト副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) 分子の活性部分である N 末端から 34 番目までのアミノ酸鎖に相当するポリペプチド (PTH(1-34)) の名称である。合成方法により遺伝子組換えによるものと、化学合成によるものとがある。ここでは、遺伝子組換えテリパラチド製剤（以下、テリパラチド）について記載する。

本剤は骨密度低下の強い骨粗鬆症やすでに骨折を生じている重篤な骨粗鬆症に用いられる。連日自己注射製剤で医師、看護師などによる外来指導が必要である。他の骨粗鬆治療薬に比べて費用が約 10 倍割高ではあるが、得られる効果は大きい。副甲状腺亢進症などで血中の PTH が持続的に上昇すると骨のリモデリングが促進され骨組織量は減少する。しかし、テリパラチドを皮下注射するとリモデリングの促進とともに骨組織量は上昇する。詳細なメカニズムは不明であるが、海綿骨量⁷⁴⁰、皮質骨幅⁷⁴¹とも増加する。皮質骨外径も増大する^{742,743}。

大規模試験である閉経後骨粗鬆症（少数の閉経前特発性骨粗鬆症女性例を含む）を対象とした欧米第 III 相臨床試験（骨折試験）では、3% に抗体が検出されたが、効果には影響しなかった³⁶²。有害事象の主なものは、めまい 9%、下肢痙攣 3% であり、これらはプラセボ群の 6%、1% に比べて有意に多い。本剤はラットへの長期投与で骨肉腫の発生がみられ、安全性の面から使用期間が 24 カ月に制限されている。中断したのち再投与する場合には、投与期間の合計が 24 カ月を超えないようにしなければならない。高カルシウム血症や副甲状腺機能亢進症、骨パジエット病、原因不明のアルカリホスファターゼ高値、過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた例などは禁忌である。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

骨密度は腰椎、大腿骨近位部とも上昇する。平均 18～19 カ月の使用で、腰椎で約 10% 上昇し^{362,744}、大腿骨近位部の上昇は 5% 程度、橈骨では軽度に低下する³⁶²。テリパラチドの使用前 6 カ月以内にアレン

ドロネートを使用している例では、テリパラチドによる早期の骨密度上昇が少ない傾向がある⁷⁴⁵。注射製剤ビスホスホネートであるゾレドロン酸（わが国では骨粗鬆症に未承認）の併用では、24 カ月の観察でテリパラチド単独例に比べ腰椎骨密度上昇は同じであるが、大腿骨近位部骨密度の上昇は併用例で大きかった⁷⁴⁶。

テリパラチドで橈骨の骨密度は 1～2% 低下する³⁶²。新しい骨基質の形成・添加と外径の拡大などが関係して、橈骨では DXA によって測定することによる見かけ上の骨密度低下が生じると考えられる。治療開始 1 カ月で骨形成マーカーが上昇し、遅れて骨吸収マーカーが上昇する。治療開始 1 カ月での骨形成マーカーの上昇は 12～18 カ月後の骨密度上昇を予見させるという報告がある⁷⁴⁷。

テリパラチド休止後 1 年で腰椎骨密度が、男性骨粗鬆症例では 7.1%、閉経後骨粗鬆症例で 7.1% 低下したという観察がある^{748,749}。データ数は少ないが、男性骨粗鬆症例でテリパラチド休止後の骨密度の低下はビスホスホネートにより防止できるという観察はある⁷⁵⁰。テリパラチド休止後に再開した場合の骨密度上昇効果は初回と同様である。

CQ 骨折抑制効果はあるか

骨折試験では、椎体骨折、非椎体骨折のどちらについても顕著な骨折抑制効果が発揮されている³⁶²。テリパラチド 20 μ g/日の使用で、プラセボ群に対して、平均 19 カ月の観察で椎体骨折の発生率は 65% 低下した。SQ 法でグレード 2 および 3 の変形を示した椎体骨折の発生率はプラセボ群に比べて 90% 低下していた。非椎体骨折についてはプラセボ群に比べ 53% 低下していた。橈骨骨折、大腿骨近位部骨折の発生率もテリパラチド群で低かったが、例数が少なく、その差は有意ではなかった。また、ポストホック解析では、テリパラチドによる骨折リスクの低下は、年齢、ベースラインの骨密度、既存の椎体骨折などには影響されなかった⁷⁵¹。

表45 テリパラチド（遺伝子組換え）のおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	362	1637 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 20・40 μ g, 21カ月	腰椎骨密度 9.7, 3.7%上昇, 大腿骨頸部骨密度 2.9, 5.2%上昇	II
	753	146 (試験薬 vs アレンドロネート)	RCT, 海外, 40 μ g, 14カ月	腰椎骨密度 12.2%上昇 (対照 5.6%上昇)	II
	754	202 (試験薬 vs アレンドロネート)	RCT, 海外, 20 μ g, 18カ月	腰椎骨密度 10.3%上昇 (対照 5.5%上昇)	II
	755	154 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 10・20・40 μ g, 6カ月	腰椎骨密度 6.1, 6.5, 12.1%上昇, 大腿骨頸部骨密度 1.2, 1.0, 3.6%上昇 TPTD20 μ g 腰椎骨密度 6.40%, 大腿骨頸部骨密度 1.83%	II
	744	207 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 20 μ g, 12カ月	腰椎骨密度 9.8%上昇 大腿骨頸部骨密度 2.2%上昇	II
	756	437 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 20・40 μ g, 12カ月, 男性骨粗鬆症	腰椎骨密度 5.9, 9.0%上昇 大腿骨頸部骨密度 1.5, 2.9%上昇	II
	757	428 (試験薬 vs アレンドロネート)	RCT, 海外, 20 μ g, 3年, ステロイド性骨粗鬆症	腰椎骨密度 11.0%上昇 (対照 5.3%上昇), 大腿骨頸部骨密度 5.2%上昇 (対照 2.7%上昇)	II
骨折	362	1637 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 20・40 μ g, 21カ月	椎体骨折リスク 65%, 69%低下 非椎体骨折リスク 53%, 54%低下	II
	753	146 (試験薬 vs アレンドロネート)	RCT, 海外, 40 μ g, 14カ月	非椎体骨折発生率 4.1%, (対照 13.7%) $p = 0.042$	II
	744	207 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 20 μ g, 12カ月	椎体骨折発生率 4.4% (対照 6.0%) 非椎体骨折発生率 2.2% (対照 6.0%)	II
	756	437 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 20・40 μ g, 12カ月, 男性骨粗鬆症	椎体骨折発生率 5.4%, 6.0% (対照 11.7%)	II
	757	428 (試験薬 vs アレンドロネート)	RCT, 海外, 20 μ g, 3年, ステロイド性骨粗鬆症	椎体骨折発生率 1.7% (対照 7.7%) $p = 0.007$ 非椎体骨折発生率 7.5% (対照 7.0%) $p = 0.843$	II
QOL (痛み)	467	1809	メタアナリシス, 海外, 20・40 μ g, 対照: プラセボ, アレンドロネート, 女性ホルモン薬	全対照群に対する腰痛の相対リスク 66% (95%信頼範囲 55 ~ 80%)	I

CQ QOLに対する効果はあるか

骨折試験の1,600例のうち, 365例についての平均21カ月でのQOLの検討では, テリパラチド群とプラセボ群とでQOLに有意差を認めるには至らなかった⁷⁵²。しかし, 有害事象として採取された腰痛については, プラセボ群23%に対しテリパラチド20 μ g群17%であった($p < 0.02$)⁴⁶⁵。テリパラチドの腰痛改善効果はメタアナリシスでも確認されている⁴⁶⁷。

有効性の評価

骨密度: 上昇効果がある (A)。
椎体骨折: 抑制する (A)。
非椎体骨折: 抑制する (A)。
大腿骨近位部骨折: 抑制するとの報告はない (C)。
テリパラチド（遺伝子組換え）はいわゆる第一選択薬ではない。ビスホスホネート, SERMなどの治療でも骨折を生じた例, 高齢で複数の椎体骨折や大腿骨近位部骨折を生じた例, 骨密度低下が著しい例などで使用が奨められる。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

- b. 各薬物の特徴とエビデンス
- (9) 副甲状腺ホルモン薬

② テリパラチド酢酸塩



CQ 薬物の特徴は

副甲状腺ホルモン (PTH) のフラグメントであるヒト PTH (1-34) の誘導体、テリパラチド酢酸塩（週1回皮下注製剤）はわが国で開発された骨粗鬆症治療薬である。本剤は骨粗鬆症患者が医療機関に来院した際や、往診時に、医師またはその指導下で看護師が週1回皮下投与する薬剤である。その費用は連日皮下注製剤と同様に、他の骨粗鬆症治療薬に比べてかなり割高であるが、得られる骨折抑制効果は大きい。推奨される対象は、骨折リスクの高い骨粗鬆症患者であり、具体的には低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨近位部骨折の家族歴などの骨折の危険因子を有する例とされている。

本剤 $56.5 \mu\text{g}$ を1回投与することで、骨吸収マーカーが一過性に数時間で最大に上昇した後低下し、これに引き続いて骨形成マーカーが上昇する⁷⁵⁸⁾。この反応は、週1回投与することで24週まで繰り返し同レベルで認められ、投与開始後24週まで、骨形成マーカーは上昇しているのに対し、骨吸収マーカーは維持または低下することが報告されている⁷⁵⁹⁾。本剤半量 ($28.2 \mu\text{g}$) の週1回投与による骨形成の亢進と骨吸収の低下は、骨生検でも示されている⁷⁶⁰⁾。

本剤は骨粗鬆症治療薬の中で最も強い新規椎体骨折抑制効果を有しており³⁶³⁾、半量投与の成績との対比において、用量依存性が示唆される^{363,761)}。また年齢、既存椎体骨折数、既存椎体骨折グレード、腰椎骨密度、骨代謝マーカー、腎機能レベルにかかわらず、新規椎体骨折を有意に抑制することが示されている⁷⁶²⁾。本剤による腰椎骨密度変化は、新規椎体骨折抑制効果の83%を説明するという⁷⁶³⁾。さらにCTを用いた大腿骨の構造および強度指標の検討より、皮質骨断面積の増加と骨の力学的指標の改善が認められており⁷⁶⁴⁾、Hip Structural Analysis (HSA) を用いた検討では、これらに加えて皮質骨周囲長の増加抑制効果も認められている⁷⁶⁵⁾。

第III相臨床試験における主な有害事象は、悪心20.3%、頭痛13.4%、嘔吐11.4%、腹部不快感7.6%であり、これらはプラセボ群のそれぞれ4.5%、7.6%、5.6%、3.1%と比較して有意に高かった³⁶³⁾。このよ

うな症状が認められた場合には必要に応じ、休薬または中止などの適切な処置を行なうことが望ましい。ラットに対するテリパラチド酢酸塩の長期の大量投与で骨肉腫の所見が認められたため、使用期間が72週までに制限されている。一時中断の後、再投与する場合には、合計の投与期間が72週を超えないようする必要がある。

また72週投与終了後1年間は新規椎体骨折抑制効果が持続することが報告されているが、骨密度の観点からは投与終了後の治療薬としてビスホスホネート製剤が望ましいとの報告がある⁷⁶⁶⁾。

骨パジェット病変、原因不明のアルカリホスファターゼ高値例、小児および若年者で骨端線が閉じていない例、過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた例、高カルシウム血症、原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍、骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患例などへの投与は添付文書にて禁忌となっている。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

本剤の第II相用量反応試験において、 $56.5 \mu\text{g}$ 投与開始48週の時点で、腰椎骨密度が8.1%上昇すること⁷⁶⁷⁾、また骨粗鬆症を有する閉経後女性および高齢男性を対象とした第III相臨床試験において、投与開始から72週の時点で、全大腿骨近位部骨密度が3.1%、頸部骨密度が1.8%上昇することが報告されている³⁶³⁾。さらに72週の投与終了後の1年間の追跡調査において、ビスホスホネートで継続治療された例では、腰椎骨密度が9.6%上昇することが示されている⁷⁶⁶⁾。一方、第III相臨床試験において、大腿骨のCTを用いた検討より、48週の時点における転子部の体積骨密度はプラセボより有意に高い結果が得られている⁷⁶⁴⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

骨粗鬆症を有する閉経後女性および高齢男性を対象とした第III相臨床試験において、投与開始から72週後の新規椎体骨折に関するリスクはプラセボ群と比較し0.20 (95% CI 0.09～0.45) と80%の低下を

表46 テリパラチド酢酸塩のおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文 献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンスレベル
骨密度	767	115 (試験薬)	RCT, 国内, 56.5・28.2・14.1 μ g/週, 48週間	腰椎骨密度 8.1%, 3.6%, 0.6% 上昇	II
	363	369 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 56.5 μ g/週, 72週間	腰椎骨密度 6.7% 上昇 全大腿骨近位部骨密度 3.1% 上昇 大腿骨頸部骨密度 1.8% 上昇	II
	761	152 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 28.2 μ g/週, 78週間	腰椎骨密度 4.4% 上昇	II *
骨折 (椎体)	363	542 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 56.5 μ g/週, 72週間	椎体骨折リスク 80% 低下 脆弱性臨床骨折リスク 61% 低下	II
	761	293 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 28.2 μ g/週, 78週間	椎体骨折リスク 66% 低下	II *

*: ただし試験途中で中止

示した³⁶³。特に新規椎体骨折抑制効果は、25週以降継続的に認められ、49週以降では新規椎体骨折の発生は認められなかった。また、過去に3年間投与の予定で実施されるも途中で中止された国内第III相臨床試験において、28.2 μ g投与群の78週後の新規椎体骨折のリスクはプラセボ群(1.4 μ gテリパラチド投与)と比較し66%低下した⁷⁶¹。一方、脆弱性臨床骨折(椎体および非椎体)に関しては、72週後のリスク低下率は61%でプラセボ群と比較して有意であった³⁶³。72週投与した後の新規椎体骨折発生に関する1年間の追跡調査において、継続治療の種類にかかわらず、有意な骨折抑制効果が持続する(リスク低下率:77%)⁷⁶⁶。以上から、週1回製剤の新規椎体骨折抑制効果、脆弱性臨床骨折抑制効果はエビデンスレベルの高い臨床試験により立証されている。一方、非椎体骨折抑制効果を主評価項目として検証した臨床試験はこれまで実施されていない。2014年から実施されているA-TOP研究会による大規模臨床研究JOINT-05において検証される予定である。

CQ QOLに対する効果はあるか

疼痛に対する効果については、椎体骨折患者の経皮的椎体形成術の直前より術後6ヵ月以上本剤を投

与された群とその他の薬剤を投与された群との腰痛visual analog scale (VAS)の比較において、本剤投与群で低い傾向にあり、術後2週間と3ヵ月の時点では有意な改善が示されている⁷⁶⁸。またADLを含むQOL指標としてRoland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)を用いた新鮮椎体骨折患者における臨床研究において、投与4週後から有意な改善効果、そして24週後にはビスホスホネート薬投与群と比較しても有意な改善効果が報告されている⁷⁶⁹。なおQOLに関しても、A-TOP研究会による大規模臨床研究JOINT-05において検証される予定である。

有効性の評価

骨密度：上昇効果がある(A)。

椎体骨折：抑制する(A)。

非椎体骨折：抑制するとの報告はない(C)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない(C)。

テリパラチド酢酸塩(週1回投与)はいわゆる第一選択薬ではない。ビスホスホネート、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)などの治療でも骨折を生じた例、高齢で複数の椎体骨折や大腿骨近位部骨折を生じた例、骨密度低下が著しい例などの使用が奨められる。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

b. 各薬物の特徴とエビデンス

(10) デノスマブ

CQ 薬物の特徴は



デノスマブは破骨細胞の分化や活性化に必須なサイトカイン RANKL (NF- κ B 活性化受容体リガンド) に対するヒト型 IgG₂ モノクローナル抗体製剤である⁷⁷⁰。RANKL の受容体 RANK への結合を競合的に阻害することで破骨細胞の分化を抑制し、骨吸収抑制効果を示す。わが国では 2013 年 5 月に骨粗鬆症に対する適応が承認された。骨粗鬆症に対しては、デノスマブ（遺伝子組換え）として 60 mg を 6 カ月に 1 回皮下投与である。

骨粗鬆症患者を対象とした国内第 III 相臨床試験において、881 例中 159 例 (18.0 %) に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、低カルシウム血症 7 例 (0.8 %)，背部痛 7 例 (0.8 %)， γ -GTP 上昇 7 例 (0.8 %)，高血圧 7 例 (0.8 %)，湿疹 6 例 (0.7 %)，関節痛 5 例 (0.6 %) であった。

重大な副作用のうち、低カルシウム血症と顎骨壊死には特に注意が必要である。低カルシウム血症は腎機能障害患者に生じやすいため、投与前に血清補正カルシウム値の測定とともに腎機能を確認する必要がある⁷⁷¹。低カルシウム血症の発現を防止するためには、カルシウムおよびビタミン D の経口補充のとともに定期的に血清補正カルシウム値をモニタリングした上で本剤を投与することが推奨されている。そのための薬物としてカルシウム／天然型ビタミン D₃／マグネシウム配合剤が発売されているが、腎機能障害患者やすでに活性型ビタミン D₃ 製剤を使用している患者においては、適宜活性型ビタミン D₃ を使用するとともに、必要に応じてカルシウム投与量を調整する。

顎骨壊死は海外第 III 相骨折評価試験 (FREEDOM) の延長試験において 6 年間で 2,343 例中 6 例の報告がある⁷⁷²。顎骨壊死の発生予防のためには、デノスマブの使用を考慮する症例ではあらかじめ歯科衛生状況を検討した上で使用することが望ましく、口腔内を清潔に保ち、定期的な歯科検査を受けることが重要である。また非定型大腿骨骨折については数例の症例報告がある。

デノスマブは 6 カ月に 1 度の投与であることから、

服薬継続率は高い⁷⁷³。また蓄積性はないため、骨代謝マーカーおよび骨密度に対する効果は可逆的である。休薬 2 年で骨代謝マーカーはベースラインに戻るが、骨密度はプラセボ群よりも高値を維持した⁷⁷⁴。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

プラセボおよびアレンドロネート（毎週 70 mg 経口投与）と比較した海外の臨床試験により、腰椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端のすべての部位で有意な骨密度上昇がみられた⁷⁷⁵。アレンドロネートからの切り替え試験 STAND においても、切り替え後 1 年時点での腰椎、大腿骨近位部、橈骨遠位端のすべてで、有意な骨密度上昇がみられた⁷⁷⁶。骨粗鬆症患者を対象とした、わが国における 2 年間の第 III 相二重盲検試験 (DIRECT) において、2 年間投与によるデノスマブ群の腰椎 (L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部および橈骨遠位端 1/3 の骨密度変化率のプラセボとの差は、それぞれ 9.0 %, 5.7 %, 5.1 % および 2.3 % と有意に上昇した⁷⁷⁷。FREEDOM において、終了患者（デノスマブ群およびプラセボ群）に対するデノスマブの継続投与試験において、デノスマブ継続投与群では投与開始 8 年後においても骨密度増加効果が維持された⁷⁷⁸。

CQ 骨折抑制効果はあるか

FREEDOM において、新規骨折発生リスクは、椎体で 68 % の相対リスク低下（骨折発生率：プラセボ群 7.2 %, デノスマブ群 2.3 %), 非椎体で 20 % の相対リスク低下（プラセボ群 8.0 %, デノスマブ群 6.5 %), 大腿骨近位部で 40 % の相対リスク低下（プラセボ群 1.2 %, デノスマブ群 0.7 %) が示された³⁶¹。わが国における DIRECT 試験では、非椎体での有意差はみられなかつたが、2 年間の椎体骨折の累積発生率において 65.7 % のリスク低下が示された⁷⁷⁹。メタアナリシスでは、アレンドロネートとの有意差はみられなかつたが³⁴²、プラセボとの比較では 42 % の全骨折リスク低下が示された⁷⁷⁹。

表47 デノスマブのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文 献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	777	1262 (試験薬 vs プラセボ vs アレンドロネート:35mg/w)	RCT (アレンドロネート群に関しては非盲検), 国内, 60mg/6m, 2年間	腰椎: 9.1%上昇 大腿骨近位部: 4.6%上昇 橈骨遠位端: 0.5%上昇	II
	342	1952 (試験薬 vs アレンドロネート:70mg/w)	メタアナリシス, 海外, 1年間	腰椎・大腿骨近位部・橈骨遠位端すべてでアレンドロネート群を上回る上昇	I
	775	1189 (試験薬 vs アレンドロネート:70mg/w)	RCT, 海外, 60mg/6m, 1年間	腰椎: 5.3%上昇 大腿骨近位部: 3.5%上昇	II
	774	332 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 60mg/6m, 2年間	腰椎: 6.5%上昇 大腿骨近位部: 3.4%上昇 橈骨遠位端: 1.4%上昇	II
	778	833 (試験薬 vs イバンドロネート:経口150mg/m)	RCT, 海外, 60mg/6m, 1年間	腰椎: 4.1%上昇 大腿骨近位部: 2.3%上昇	II
骨折	777	1262 (試験薬 vs プラセボ vs アレンドロネート:35mg/w)	RCT (アレンドロネート群に関しては非盲検), 国内, 60mg/6m, 2年間	椎体骨折リスク 65.7%低下 (プラセボ群と比較して) 非椎体骨折リスク 有意差なし	II
	342	1952 (試験薬 vs アレンドロネート:70mg/w)	メタアナリシス, 海外, 1年間	全骨折リスク 有意差なし	I
	779	7971 (試験薬 vs プラセボ)	メタアナリシス, 海外, 2,3年間	全骨折リスク 42%低下	I
	361	7808 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 60mg/6m, 3年間	椎体骨折リスク 68%低下 非椎体骨折リスク 20%低下 大腿骨近位部骨折リスク 40%低下	II

CQ QOLに対する効果はあるか

FREEDOM 研究に参加した患者の解析では、デノスマブには骨折予防効果を介した健康関連 QOL (osteoporosis assessment questionnaire-short version, OPAQ-SV) 改善効果が認められた⁷⁸⁰。またデノスマブによる骨粗鬆症治療は、他の薬物と比較して質調整生存年数 (QALY) の増加が最大であるとする報告もある⁷⁸¹。

有効性の評価

骨密度: 上昇効果がある (A)。
椎体骨折: 抑制する (A)。
非椎体骨折: 抑制する (A)。
大腿骨近位部骨折: 抑制する (A)。

E. 骨粗鬆症の薬物治療

b. 各薬物の特徴とエビデンス

(11) その他の薬物

● イプリフラボン



イプリフラボンは、生体内にはない合成された非ホルモン性のフラボノイド系物質であり、植物性のビタミン様物質とも位置付けられると同時に、女性ホルモン様作用も有するとされている。本薬は、*in vitro* では骨形成促進および骨吸収抑制両方の作用があることが報告^{782,783}されている。雌性ラットを用いた研究⁷⁸³から、骨吸収抑制作用の一部はカルシトニンの分泌促進によることが示唆されている。ヒト臨床例においても、血清オステオカルシンや尿中ヒドロキシプロリンなどの骨代謝マーカーの抑制^{784,785}が示され、本薬の投与により骨代謝回転は低下することが示唆される。

イプリフラボンはわが国での多施設二重盲検試験⁷⁸⁷により、閉経後骨粗鬆症において中手骨骨密度減少を抑制することが示され、骨粗鬆症に用いられてきた。またイタリアでの多施設二重盲検試験で、閉経後骨粗鬆症において、カルシウム 1 g/日との併用がカルシウム単独に比し橈骨や腰椎骨密度を上昇させた^{784-786,788,789}。骨折抑制効果に関しても椎体圧迫骨折を減少させたという報告があるが⁷⁸⁵、2001年に発表された3年間の多施設二重盲検試験では、イプリフラボンは閉経後女性の骨密度減少や椎体骨折に対する抑制効果はなく、骨代謝マーカーにも影響しなかったという⁷⁹⁰ (表48)。

2001年の上記報告以後、本薬の効果に関する報告はなく、少なくとも骨折抑制に関するエビデンスは疑問視されている。

● 蛋白同化ホルモン薬

骨粗鬆症では副腎由来アンドロゲン値の低下⁷⁹¹⁻⁷⁹³がみられ、この副腎由来アンドロゲン値と骨密度やビタミンD値には正の相関が認められている⁷⁹⁴ことから、アンドロゲンには骨粗鬆症治療薬としての可能性があると推測されている。アンドロゲンから男性化作用を除いた蛋白同化ホルモン薬は骨形成を促進する⁷⁹⁵可能性があり、ビタミンDの活性化を介して小腸からのカルシウム吸収を促進する⁷⁹⁶可能性もある。さらには筋肉量を増加させ筋力を高めることによって、間接的に骨密度を上昇させる⁷⁹⁷作用も考えられ、臨床応用の可能性が示唆されている。しかし、使用にあたっては陰核肥大や声の男性化、および肝機能障害などの副作用があることにも留意する必要がある。

わが国での報告例はないが、ナンドロロン 50 mgを2~3週に1回、1年間筋注投与すると、前腕骨骨密度の上昇を認めたと欧米から報告^{798,799}されている。その後、本薬の6ヵ月投与にて前腕骨の骨密度が2%上昇した⁸⁰⁰という報告や、ビタミンDとの1年間の二重盲検比較試験でも、ビタミンDに比べ腰痛の有意な改善や前腕骨骨密度の有意な上昇を認めた⁸⁰¹という報告がある (表49)。

いずれの薬物も1960年代に骨粗鬆症に適応を得ているが、詳細な基礎的および臨床的データに裏付けされたものではない。現在では骨粗鬆症に対してほとんど使用されていないが、極端な低骨密度で筋力の低下した例には他の骨粗鬆症治療薬との併用を試してもよいかもしれない。

表48 イプリフラボンのおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	787	522 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 国内, 600mg, 36週間	中手骨密度の改善度は有意に優れていた	II
	784	198 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 600mg, 2年間	腰椎骨密度 1.6%上昇	II
	784	255 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 600mg, 2年間	橈骨遠位端骨密度 3.5%上昇	II
	788	91 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 600mg, 1年間	腰椎骨密度 0.015g/cm ² 増加 (※6ヵ月時点)	II
	789	126 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 600mg, 2年間	橈骨遠位端骨密度が有意に増加	II
	785	84 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 600mg, 2年間	橈骨遠位端骨密度が有意に増加	
骨折 (椎体)	785	84 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 600mg, 2年間	新規骨折発生率は、対照群11例に対し、試験薬群は2例であった	II
	790	474 (試験薬 vs プラセボ)	RCT, 海外, 600mg, 4年間	新規椎骨折発生リスクは低下しなかった	II

表49 蛋白同化ホルモン薬のおもな多施設臨床試験のまとめ

効 果	文献	例 数 (試験薬 / 対照薬)	試験デザイン (試験方法, 場所, 用量, 期間)	成 績	エビデンス レベル
骨密度	801	88 (試験薬 vs アルファカルシドール)	RCT, 海外, 50mg 3週に1回・ 1μg1日1回, 1年間	橈骨遠位端骨密度 5%上昇 (vs アルファカルシドール: 7.8%上昇)	III

- E. 骨粗鬆症の薬物治療
 - b. 各薬物の特徴とエビデンス

(12) 併用療法

CQ どのような症例に併用療法または逐次療法を考えるか

● 骨粗鬆症の病態形成に多因子が関与している場合

骨粗鬆症は多因子病であるといわれ、薬物療法においても作用機序の異なる薬物を組み合わせる併用療法を行うことは理論的にも納得できる方法である。例えば、骨粗鬆症にビタミンDの不足が重なった場合、骨粗鬆症を骨吸収抑制薬で治療しても、治療反応性が十分でないことが知られている⁸⁰²⁾。

このような場合、わが国ではビタミンDの補充療法が保険診療では行えないため、活性型ビタミンD₃の投与が行われるが、この薬物でビタミンDの不足を補えるかどうかについては実証されていない。わが国の検討では、ビタミンD不足は椎体骨折よりも長管骨骨折の発生と関連することが報告されており⁸⁰³⁾、アレンドロネート治療中の骨粗鬆症患者における前向き研究でもビタミンD不足は荷重長管骨骨折の危険因子であった³⁴⁴⁾。ビスホスホネート治療中にビタミンD不足に関連して起こったと考えられる荷重長管骨骨折はアルファカルシドールの併用で有意に抑制された³⁴⁴⁾。

ビタミンK不足が疑われる症例にビタミンK₂と骨吸収抑制薬を併用することの意義についても実証されたデータはない。

● 重篤な骨粗鬆症の場合（骨折リスクが高い場合）

前述のように、アレンドロネートと活性型ビタミンD₃（アルファカルシドール）の併用が骨折リスクの高い骨粗鬆症の新規椎体骨折を抑制し、荷重長管骨骨折を抑制したとのランダム化オープン試験の結果が報告されている³⁴⁴⁾。重篤な骨粗鬆症に関しては、骨形成促進薬（テリパラチド）で開始し⁸⁰⁴⁾、骨吸収抑制薬でフォローするという逐次療法が推奨できる⁸⁰⁵⁾。2つの骨吸収抑制薬を組み合わせるというオプションも報告されており、ホルモン補充療法⁸⁰⁶⁾またはSERM⁸⁰⁷⁾とアレンドロネートの併用の報告がある。いずれの報告でも併用群の骨密度が最も上昇しているが、骨折抑制効果も有意に増強するか否かの検証はない。このような併用は急速な骨密度の低下例に

考慮してよいといわれる⁸⁰⁵⁾。

極端な低骨密度、高代謝回転、転倒危険性が高い、既存骨折数が多いかまたは重度の椎体骨折をもっている場合³⁴⁴⁾など骨折リスクがきわめて高く、集中的な治療が要求される場合では、アナボリックな作用のある副甲状腺ホルモン薬と骨吸収抑制薬のデノスマップの併用療法により切迫したリスクを回避することができる⁸⁰⁵⁾。

● 患者が比較的若年である場合、骨粗鬆症治療薬はその病期ごとの有用性を考慮して変更され、結果的に逐次療法がなされることはある⁸⁰⁵⁾。

● 副甲状腺ホルモン薬との逐次療法

副甲状腺ホルモン薬のように治療期間が限定的で、上昇した骨密度が治療中止後に低下してしまう場合、骨吸収抑制薬を用いた逐次療法の有効性に関するエビデンスは豊富にあり、行うべきである^{580,750,808-811)}。

CQ 骨密度は単剤よりも増加するか

● 同時併用療法の場合

A-TOP研究会が行ったJOINT-02研究によりアレンドロネート単剤とアレンドロネート+活性型ビタミンD₃（アルファカルシドール）の併用との2群間比較では骨密度が単剤治療よりも上昇するという利点はみいだせなかった³⁴⁴⁾。一方、アレンドロネートへの天然型ビタミンDの併用とアルファカルシドールの併用ではアルファカルシドールとアレンドロネートの併用がより骨密度を上昇させたという⁴⁵⁴⁾。アレンドロネートとテリパラチド製剤の同時併用では閉経後骨粗鬆症⁸¹²⁾においても男性骨粗鬆症⁸¹³⁾においても有意な骨密度の上昇効果はみられず、テリパラチドの骨密度上昇効果が抑制された。しかし、テリパラチドとラロキシフェンの同時併用は短期間（6カ月）ではあるが併用群の骨密度上昇が単独群よりも勝っていた³⁴⁷⁾。テリパラチド製剤とデノスマップを2年間同時併用に関しても、骨密度上昇効果は単独使用に比べ有意に強力であった^{348,349)}。上記からテリパラチドとアレンドロネートの同時併用療法は少なく

表50 併用療法处方例のエビデンスレベルと有効性の評価

併用療法	文献	エビデンスレベル	有効性の評価
ALN+Active D ₃	344, 454	II	一部で骨折を抑制する
ALN+HRT	806, 807	II	骨密度上昇あり
TPT+ALN	812, 813	II	骨密度上昇なし
TPT+Denosumab	348, 349	II	骨密度上昇あり

ALN: アレンドロネート, Active D₃: アルファカルシドールまたは1,25(OH)₂VD₃, HRT: 女性ホルモン補充療法, TPT: テリパラチド

注) ALNとTPTの同時併用はTPTによる骨密度の増加効果がALN併用により抑制される。
TPTとデノスマブの併用については骨密度の増加効果が併用で勝っているというデータがあるが、骨折率の抑制効果があるかどうかは報告がない。

とも骨密度の面から推奨できない。一方、デノスマブとの同時併用には推奨のエビデンスが不足しているが、現時点では推奨しないという理由はない。

● 先行治療がある場合

テリパラチドとアレンドロネートの同時投与の目的はテリパラチドにより惹起された骨の新生に対し、二次石灰化時間を確保し十分な石灰化を達成する、というものであった。しかし事実は予想と異なりアレンドロネートによりテリパラチドの骨密度上昇効果は抑制された^{812,813}。アレンドロネートが先行した場合でもテリパラチドの骨密度上昇効果が抑制傾向にあったとの報告は一つのみ⁸¹⁴であり、他の報告ではアレンドロネートやラロキシフェンのような骨吸収抑制薬が先行していても骨密度はテリパラチド新規投与例と比較して遜色なく上昇するという⁸¹⁵⁻⁸¹⁷。ヨーロッパで行われたEUROFORS研究では先行する骨吸収抑制薬治療があってもテリパラチドの骨折抑制効果は十分にみられたとしている⁴⁶⁹。以上からテリパラチドの効果は少なくとも骨吸収抑制薬を使用していた患者においても期待しうるものと考えられる。テリパラチドの週1回製剤においてはこのような知見はまだない。テリパラチドの投与中に骨吸収抑制薬を途中から併用する試みはCONFORT研究でなされている^{818,819}。すなわちテリパラチド投与を9カ月先行させて、アレンドロネートまたはラロキシフェンをその後15カ月併用するという試みである。骨密度は面積あたりでみても体積あたりでみても併用により増加した。しかしテリパラチド投与後どの時点で骨吸収抑制薬を添加するかについては未だに確定的なデータはなく、明確に提示できる段階にはない。

CQ 骨折抑制効果が示されているか

前述したように、併用により骨折抑制効果増強が示されているのは、文献的には1つのみである³⁴⁴。この報告での椎体骨折抑制効果は層別解析にて、荷重長管骨骨折の抑制効果は2次エンドポイントによりそれぞれ示されているので、エビデンスレベルはIIとなる。文献469はテリパラチドの骨折抑制効果が先行する骨吸収抑制薬により影響を受けなかった、と解釈すべきであって、正確な意味でアレンドロネートが先行したテリパラチド治療が骨折抑制効果をより強力に示したというエビデンスではない。

● 併用療法の問題点

併用療法は問題がないわけではない。第一の問題は併用療法が有効だとしても費用対効果が検討されなければならない。米国の検討ではテリパラチドとアレンドロネートの逐次療法は骨折リスクの高い症例では費用対効果が良好であると報告されている⁸²⁰が、このような観点のエビデンスは他にない。第二の問題は有効性である。エビデンスとして比較的強固な組み合わせはテリパラチドの終了後の骨吸収抑制薬の使用のみであり、アレンドロネートに対する活性型ビタミンD₃の併用がそれにつぐ。テリパラチドとデノスマブの併用は印象的であるが、まだ報告が少ない。多くの報告が骨密度の上昇率で併用の有効性を評価しているが、骨密度上昇の絶対量、または骨折閾値を超えたか否かという評価に比べると骨密度上昇率は骨折予防効果のサロゲートとしては弱い⁸²¹。従って今後は、併用により、骨密度が骨折閾値(Tスコア-2.5)を超える確率が高まるか否かで判断すべきである。併用治療における安全性の検討はどの組み合わせにせよまだ十分とはいえない。

第VI章 続発性骨粗鬆症

A. 総論

CQ 続発性骨粗鬆症として考慮すべき基礎疾患は

骨粗鬆症は高血圧や糖尿病などと同様の慢性的な代謝障害に基づく common disease である。とりわけ原発性骨粗鬆症は、多くの生活習慣病と同様に遺伝的素因と加齢に生活習慣が加わった複合的な多因子疾患である。一方で、骨粗鬆症の病態は骨吸収と骨形成の平衡状態の破綻による骨量減少（骨密度低下）と酸化ストレスの蓄積などによる骨質の劣化である。遺伝的素因、生活習慣、閉経および加齢以外に、このような病態を惹起する特定の原因が認められる場合を続発性骨粗鬆症と称する。翻って、続発性骨粗鬆症ではない骨粗鬆症が原発性骨粗鬆症であると定義するのは便宜的に有効であり、国内関連学会による原発性骨粗鬆症の診断基準もこのような考え方に基づくものである。

続発性骨粗鬆症をもたらす原因（表 51）としては、副甲状腺機能亢進症⁸²²⁻⁸²⁵⁾ やクッシング症候群^{826,827)} をはじめとする内分泌疾患（VI-B-a 項）、糖尿病^{155,830)} に代表される生活習慣病や慢性腎臓病（CKD）および慢性閉塞性肺疾患（COPD）^{156,837-838)}（VI-B-b 項）、関節リウマチ^{828,829)}（VI-B-c 項）、ステロイド薬²²⁹⁾（VI-C-a 項）やワルファリン⁸³¹⁾などの薬物（VI-C-c 項）などの検討が大切である。栄養学的な視点からは、アルコール多飲者^{274,832)} や胃切除後患者⁸³³⁾ などが要注意群とされている。さらに最近では、悪性腫瘍に対する化学療法や内分泌療法などの性ホルモンを低下させる治療⁸³⁴⁻⁸³⁶⁾（VI-C-b 項）の副作用として骨粗鬆症が注目されている。続発性

骨粗鬆症は原発性と異なり性差に乏しく、男性でも大きな問題となる。

脆弱性骨折や低骨密度をきたすものの骨粗鬆症とは病態が大きく異なる疾患が存在する（表 52）。これらの骨粗鬆症類縁疾患の多くは、骨エックス線像を正しく読影することにより診断が可能である。

CQ 骨密度以外の骨折危険因子とは

骨粗鬆症の定義に基づくと、易骨折性は低骨密度より上位の概念となる。また、骨脆弱性には低骨密度のみならず骨質の劣化が寄与するとされている。このような観点から、臨床疫学的研究に基づいて、骨密度と独立して脆弱性骨折に寄与する多くの因子が同定されている。概念的には、骨密度以外の骨折危険因子の集積が骨質劣化をもたらすと考えられる。

エビデンスに基づいてコンセンサスの得られている骨折危険因子の代表は、FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) に取り上げられている項目である（資料「FRAX® の妥当性と解釈上の留意点」参照）。それ以外には、糖尿病¹⁵⁵⁾ や CKD¹⁵⁶⁾ あるいはステロイド薬以外のいくつかの治療薬が骨密度とは独立した骨折危険因子であるとするエビデンスが集積しつつある（VI. 章参照）。とりわけ 2 型糖尿病では、FRAX® に基づく骨折リスクは過小評価されることが報告されている⁸⁴⁰⁾。

骨折危険因子を診療で活用するには、FRAX® を利用するのが簡便である。続発性骨粗鬆症の原因が骨密度とは独立した骨折危険因子となるかどうかは個

表 51 続発性骨粗鬆症の原因

内分泌性	副甲状腺機能亢進症、クッシング症候群、甲状腺機能亢進症、性腺機能不全など
栄養性	胃切除後、神経性食欲不振症、吸収不良症候群、ビタミン C 欠乏症、ビタミン A または D 過剰
薬物	ステロイド薬、抗痙攣薬、ワルファリン、性ホルモン低下療法治療薬、SSRI、メトトレキサート、ヘパリンなど
不動性	全身性（臥床安静、対麻痺、廃用症候群、宇宙旅行）、局所性（骨折後など）
先天性	骨形成不全症、マルファン症候群
その他	糖尿病、関節リウマチ、アルコール多飲（依存症）、慢性腎臓病（CKD）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）など

原発性骨粗鬆症と類似の骨代謝異常をもたらす原因是多彩である。これらの原因については、病歴聴取や診察ならびにスクリーニング検査などを駆使して、慎重に検討することが重要である。

別の検証を待つ必要がある。

CQ 続発性骨粗鬆症における骨折リスク上昇のメカニズムは

続発性骨粗鬆症における骨折リスク上昇に寄与する因子は、骨粗鬆症の定義に従って骨密度と骨質である。一般的に、骨密度と骨質の骨強度への寄与度はそれぞれ70%と30%とされているが、続発性骨粗鬆症の病態は多彩であり、この比率もそれぞれの病態によって影響されると考えられる。

FRAX®で規定されている続発性骨粗鬆症の原因疾患としては、1型糖尿病（インスリン依存性糖尿病）、骨形成不全症、長期にわたり未治療であった甲状腺機能亢進症、性機能低下症あるいは早発閉経（45歳未満）、慢性的な栄養失調あるいは吸収不良および慢性肝疾患が挙げられている。FRAX®では、これらの疾患はすべて骨密度の低下を介して骨折リスクを上昇させるものとされる。一方で、ステロイド薬、関節リウマチ、飲酒および喫煙は、骨密度とは独立して骨折リスクを上昇させるものと考えられる。

CQ 続発性骨粗鬆症の管理における原則は

続発性骨粗鬆症の管理における原則は、原疾患の治療と原因薬物の減量ないしは中止である。しかし、治癒あるいはコントロールが困難な疾患や原因薬物の減量が困難な疾患も多く、そのような場合には併発症としての骨粗鬆症に対する積極的治療が必要となる。その際問題となるのは骨折リスクの評価である。現時点では、ステロイド薬治療、関節リウマチおよび1型・2型糖尿病においては骨密度非依存性の骨折リスク上昇に関する根拠のあるデータが得られている。したがって、これら4つの要因は、骨折リスク上昇因子として治療方針決定に際して考慮すべきである。それ以外の続発性骨粗鬆症の原因に関しては、その骨折リスクに対する影響が骨密度とは独立のものであるという確かな根拠が得られた時点で再検討が必要となろう。ただし、実際の診療では、すべての続発性骨粗鬆症の原因を骨折リスク上昇に寄与する因子として考慮するべきであろう。この場合、それぞれの因子は相加的に相対骨折リスク上昇に寄与するとみなすのが妥当と考えられる。

表52 骨粗鬆症類縁疾患

骨軟化症
多発性骨髓腫
悪性腫瘍の骨転移
骨パジェット病
線維性骨異形成症
強直性脊椎炎

骨粗鬆症と同様に脆弱性骨折や骨密度低下をもたらす疾患の代表例を挙げる。脆弱性骨折や低骨密度の患者を診る場合には、これらの疾患も念頭に置くことが大切である。

FRAX®では骨折の絶対リスクが算出されるが、FRAX®に含まれない因子による骨折への寄与度は相対リスクとして報告されている。したがって、FRAX®で得られる絶対リスクに、便宜的にそれ以外の因子による相対骨折リスクを乗じることで、個別の患者における続発性骨粗鬆症を考慮した骨折リスクの指標とすることができるかもしれない。この手法では骨折リスクを過大評価する可能性が否めないが、続発性骨粗鬆症には積極的に対処するという方針に則れば、これが最も現実的な対応であろう。

まとめ

骨粗鬆症の病態は骨吸収と骨形成の平衡状態の破綻による骨量減少（骨密度低下）と酸化ストレスの蓄積などによる骨質の劣化であり、このような病態を惹起する遺伝的素因、生活習慣、自然閉経および加齢以外の特定の原因が認められる場合に、それを続発性骨粗鬆症と称する。

続発性骨粗鬆症も原発性骨粗鬆症と同様に、骨密度の低下および骨質の劣化の両者によって骨折リスクの上昇がもたらされるが、両者の関与の度合いは原因ごとにさまざまであると推測される。特に骨質の劣化をもたらす原因としては、ステロイド薬、飲酒、喫煙、関節リウマチ、糖尿病が挙げられる。

続発性骨粗鬆症の原因の中には、骨密度に依存しない骨強度に対する影響が評価されていないものが多いため、それらの骨折リスクに対する寄与度を定量的に評価することは困難である。この問題は今後の検討課題である。

B. 疾患関連骨粗鬆症

a. 内分泌疾患に伴う骨粗鬆症

CQ 骨折リスク上昇（骨粗鬆症）をきたす内分泌疾患にどのようなものがあるか

骨折リスクの上昇を来すと考えられている内分泌疾患を表53に記した。これらの疾患のなかで骨折リスクがもっとも広く検討されているのが原発性副甲状腺機能亢進症である。

● 原発性副甲状腺機能亢進症（PHP: primary hyperparathyroidism）

PHPは、副甲状腺の腺腫や過形成のために、副甲状腺ホルモン（PTH）が自律的に分泌される疾患である。高カルシウム血症がもたらされ、自律分泌機能を獲得した副甲状腺を外科的に切除しない限り改善されない。

PTHは骨代謝回転を亢進させる作用を有する。したがって、PHPでは骨形成と骨吸収がともに亢進する。骨粗鬆症治療薬としてPTH製剤が用いられる場合のように、PTHの骨作用の間欠的な亢進では、骨形成の亢進が骨吸収を上回り、骨密度は上昇する。一方、PHPにおけるような持続的なPTHの骨作用亢進では、骨吸収の亢進が骨形成を上回り、骨密度が低下する。PHP患者の骨密度は、DXAによる面積骨密度の評価では、海綿骨に富む腰椎と比較して皮質骨に富む前腕1/3の骨密度低下がより顕著であると報告されている⁸⁴¹。しかし、最近のHRpQCTによる橈骨および頸骨の体積骨密度の解析では⁸⁴²、皮

表53 骨折リスク上昇をきたす内分泌疾患

原発性副甲状腺機能亢進症
性腺機能低下症
視床下部性（カルマン症候群など）
下垂体性（プロラクチノーマ、シーハン症候群など）
卵巣・精巣性（両側卵巣・精巣切除後など）
染色体異常（クラインフェルター症候群、ターナー症候群など）
クッシング症候群
甲状腺中毒症
甲状腺機能亢進症（バセドウ病など）
甲状腺ホルモンの慢性過剰治療
糖尿病
1型糖尿病
2型糖尿病

質骨、海綿骨のいずれにも骨密度の低下が認められ、皮質骨では皮質骨幅の減少、cortical porosityの増加など、海綿骨では骨梁数の減少や骨梁間隔の増大などの構造劣化が認められる。また、DXAによる海綿骨構造指標（Trabecular Bone Score: TBS）でもPHPにおける劣化が報告されている^{843,844}。このような骨密度低下と骨質劣化を反映し、PHPでは椎体・非椎体・大腿骨すべての部位の骨折リスクが上昇している。その程度は報告や部位により異なるが1.5～3.5倍程度である^{822,845-847,1132}。

● 甲状腺中毒症

甲状腺ホルモンは骨吸収優位の骨代謝回転亢進作用を有する。したがって、甲状腺ホルモン作用の過剰は、原因の如何を問わず、骨密度低下をもたらす。原因としては、バセドウ病などの甲状腺機能亢進症より、甲状腺機能低下症患者などに対する過剰な甲状腺ホルモン補充による場合が多い。下垂体機能に異常がない限り、甲状腺ホルモン作用の過剰により血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）値は低下する。したがって、一般に血中TSH値が甲状腺ホルモン作用の最も良い指標となる。

23万例を対象としたデンマークの検討では⁸⁴⁷、TSHの低下は基準範囲内を含めて、大腿骨および主要骨粗鬆症性骨折のリスクと関連すること、さらにTSH低下の持続が大腿骨近位部骨折と関連することが報告されている（TSH基準範囲以下が6ヵ月持続するごとに大腿骨近位部骨折リスクが1.07倍になる）。基準範囲内のTSH低値についても、65歳以上の14,325人を対象としたイスラエルのコホート研究では⁸⁴⁸、女性においては大腿骨近位部骨折と関連することが報告されている。このイスラエルの検討では、男性における骨折と基準範囲内のTSH値との関連は有意でなかったが、米国の65歳以上の男性を対象としたMrOS研究においては⁸⁴⁹、TSHは大腿骨近位部骨折との関連（TSH 1 SD低下によるリスク 1.31 [95% CI 1.01～1.71]）が報告されている。米国の症例対照研究では、65歳以上の女性において、TSH低値は大腿骨近位部骨折のリスクを3.6倍、椎体骨折の

表 54 無症候性原発性副甲状腺機能亢進症における手術ガイドライン*

血清カルシウム値	基準値上限より 1 mg/dL 高い
腎 (①～③のいずれか)	① eGFR < 60mL/min ② 尿中カルシウム > 400mg/ 日で尿路結石リスクあり ③ 尿路結石もしくは腎石灰化症の存在
骨	Tスコア 2.5 以下 (腰椎, 全大腿骨, 大腿骨頸部, 橫骨遠位 1/3 端), または 椎体骨折の存在
年齢	50 歳未満

* 第4回無症候性原発性副甲状腺機能亢進症国際ワークショップによる (2013年)

リスクを 4.5 倍にすること, TSH 値で補正しても甲状腺機能亢進症の既往は大腿骨近位部骨折のリスクを 2.2 倍にするが, TSH 値の低下を伴わない甲状腺ホルモン補充は骨折の危険因子にならないことが報告されている⁸⁵⁰⁾。

● クッシング症候群

内因性のグルココルチコイド過剰であるクッシング症候群は, 薬物によるステロイド性骨粗鬆症と同じく, 骨折リスクがきわめて高い⁸⁵¹⁾。1985～1999年のデンマークにおける疫学調査では, クッシング症候群における脆弱性骨折のリスクは, 本症と診断される前の 2 年間で 6 倍と報告されている⁸⁵²⁾。薬物性の場合と同様, 椎体骨折の有病率は高く, 80 症例の連続検討では 76% に形態学的椎体骨折が認められている⁸⁵³⁾。また, 中心性肥満などの明らかなクッシング徵候を示さないサブクリニカル・クッシング症候群においても, 対照群と比較して 12 倍の椎体骨折リスクが報告されている⁸⁵⁴⁾。

● 性腺機能低下症

原発性骨粗鬆症の主要原因が性ホルモン作用低下であるのと同様に, 疾患としての性腺機能低下症も骨折リスク増大をもたらす。性腺機能低下症の原因是先天性 (染色体異常など), 視床下部性, 下垂体性, 性腺性, 薬物性 (GnRH 受容体作動薬, アロマターゼ阻害薬など) など多岐にわたるが, いずれにおいても骨折リスクは増大する。詳細は他に譲る。

CQ 原発性副甲状腺機能亢進症による骨粗鬆症に対して有効な治療法は何か

PHP による骨粗鬆症に対する最も有効な治療法は, 肿大副甲状腺の外科的切除である。手術により PTH 分泌の正常化, 高カルシウム血症の改善, 骨密度の

上昇がもたらされ, 骨折リスクは低下する⁸⁵⁵⁻⁸⁵⁷⁾。手術を選択しない場合, 薬物療法が考慮される。ビスホスホネート薬は骨密度を上昇させるが, 骨折リスクを低減させるか否かは明らかでない。PHP には高率にビタミン D 欠乏・不足症 [血清 25(OH)D 濃度 20 ng/mL 未満] が合併するが, 天然型ビタミン D の補充により PTH の低下と骨密度の上昇がもたらされる^{858,859)}。SERM, 抗 RANKL 抗体については治療成績がない。PTH 分泌抑制効果を有するカルシウム感知受容体作動薬は, PTH 濃度とともに, 血清カルシウム濃度を低下させるが, アルカリホスファターゼ活性は上昇させ, 骨密度は変化しない⁸⁶⁰⁾。

PHP では尿路結石, 線維性骨炎, 膜炎など PHP に起因すると考えられる症状がある場合は外科的治療が原則である。無症候性の場合, 2013 年に開催された第4回無症候性原発性副甲状腺機能亢進症国際ワークショップで採択された手術適応ガイドライン (表 54)⁸⁶¹⁾ に則って, 外科的治療が考慮されることが多い。骨に関しては, 骨密度が T スコアで -2.5 未満もしくは椎体骨折が存在する場合に手術適応となる。この基準に満たない症例でも, 手術のみが根治療法であること, 内視鏡手術など比較的低侵襲な術式が可能な場合が多く, 成功率も 90% 以上であることなどから, 手術を奨めることが多い⁸⁶²⁾。

なお, 手術後にも骨折リスクが高い場合, 原発性骨粗鬆症同様の治療が可能である。手術後にテリパラチド酢酸塩を用いた臨床研究の報告もある⁸⁶³⁾。

CQ 原発性副甲状腺機能亢進症以外の内分泌疾患に続発する骨粗鬆症に有効な治療はあるか

甲状腺中毒症に合併する骨粗鬆症に特異的な治療法はない。原発性骨粗鬆症の場合と同様, ビスホスホネート薬は有効と考えられている。甲状腺ホルモン補充中の場合は血清 TSH 値を基準範囲内で中央値よりやや低めにコントロールすることが推奨される。

クッシング症候群では, 外科的治療によりグルココルチコイド過剰が解除されればすみやかに骨形成の亢進と骨密度の回復が認められる。しかし, グルココルチコイド過剰が持続する限り, 骨折リスクの低下は期待できない。手術後にはグルココルチコイド補充が必要になる場合が多いが, 過剰な補充は骨折リスクの増大をもたらすので注意を要する。手術の有無にかかわらずグルココルチコイド過剰が持続する場合は, 外因性ステロイド過剰によるステロイド性骨粗鬆症に準じた治療が行われる⁸⁵¹⁾。

B. 疾患関連骨粗鬆症

b. 生活習慣病関連骨粗鬆症

(1) 糖尿病

CQ 糖尿病では骨折リスクは増加しているか

糖尿病における大腿骨近位部骨折のリスクについては、海外文献のメタアナリシスにより、非糖尿病群と比較して1型糖尿病では約6.9倍、2型では約1.4倍に上昇することが判明した¹⁵⁵⁾。別の海外文献のメタアナリシスでも2型糖尿病で1.7倍の大軸骨近位部骨折のリスクの上昇が報告されている⁸³⁰⁾。一方、椎体骨折についてはその約2/3が痛みを伴わない形態骨折であるため、エックス線での確認が必要となる。わが国の研究では³⁰²⁾、2型糖尿病において既存椎体形態骨折のリスクは非糖尿病対照群と比較して、男性で4.7倍、女性で1.9倍と上昇していることが報告されている。以上より、糖尿病においては大腿骨近位部骨折のリスクは明らかに上昇し、椎体形態骨折のリスクが上昇する可能性がある。

CQ 糖尿病の罹病期間、重症度、治療薬は骨折リスクに影響を与えるか

非椎体骨折のリスクが境界型糖尿病では0.80倍であるが、治療中の糖尿病では1.69倍に上昇し⁸⁶⁴⁾、大腿骨近位部骨折のリスクについては新規診断糖尿病が0.83倍、進行期糖尿病が1.40倍という欧米の報告がある⁸⁶⁵⁾。他の欧米の大規模研究では⁸⁶⁶⁾、HbA1c 7.5%以上のコントロール不良の2型糖尿病群では非糖尿病群に比較してどこかに骨折を生じるリスクが1.47倍に上昇していたが、HbA1c 7.5%未満の2型糖尿病群では非糖尿病群と比較して骨折リスクに差を認めなかった。別の欧米の研究でも⁸⁶⁷⁾、HbA1c 7.5%～8.0%以上のコントロール不良の糖尿病患者ではHbA1cがそれ未満のコントロール良好な群に比較して骨折リスクが1.6倍、インスリン使用者では1.8倍に上昇していた。したがって、罹病期間が長くHbA1c 7.5%以上と重症であり治療にインスリンを必要とする糖尿病患者では、骨折リスクが上昇すると考えられる。

複数の臨床研究において、治療薬であるチアゾリジン薬が女性の末梢骨骨折リスクを1.5～2.5倍に増加させることが報告されている⁸⁶⁸⁾。

CQ 糖尿病における骨折リスクと骨質の関係は

欧米でのメタ解析において¹⁵⁵⁾、1型糖尿病では大腿骨頸部あるいは大腿骨近位部骨密度のZスコアが-0.37と低下しており、このZスコア低下から理論的に算出される骨折リスクは約1.4倍の上昇であるが、実際の解析では約6.9倍とさらに高くなっていた。一方、2型糖尿病では同部位における骨密度のZスコアが0.27と上昇しており、Zスコアから算出される大腿骨近位部骨折のリスクは約0.8倍であるが、実際の解析では約1.4倍と逆に上昇していた。加えて、米国での大規模前向き研究において⁸⁴⁰⁾、2型糖尿病群では非糖尿病群と比較して大腿骨頸部骨密度が同等であっても大腿骨近位部骨折のリスクが上昇していることが示された。他の大規模研究でも⁸⁶⁶⁾、HbA1c 7.5%以上のコントロール不良の2型糖尿病群では非糖尿病群に比較して骨密度が上昇しているのにもかかわらず、どこかに骨折を生じるリスクが1.47倍に上昇していた。わが国での椎体形態骨折を対象とした研究では³⁰²⁾、2型糖尿病患者では男女とも、またいずれの測定部位においても、骨密度の上昇は骨折リスクの低下と統計的に有意な相関を示さなかった。したがって、糖尿病における骨折リスクの上昇は、骨量(BMD)の低下ではなく骨質の劣化に起因する割合が大きいと考えられる。

糖尿病における骨折リスクの上昇の原因として、骨の材質特性と構造特性の劣化がある。糖尿病モデルラットでは、高血糖に起因する酸化ストレスの増強により、骨組織中に終末糖化産物(advanced glycation end products; AGEs)の一種であるペントシジン架橋の増加が惹起され、骨質を劣化させる可能性が示唆されている⁸⁶⁹⁾。また、2型糖尿病の特徴である肥満と密接に関係するインスリン抵抗性は、骨芽細胞においてインスリニンシグナルの増強によりforkhead box O1(FOXO1)を不活化して酸化ストレスを増強し、骨芽細胞分化を抑制して骨形成を低下させる可能性がある⁵⁹⁾。臨床的にも、糖尿病では成熟骨芽細胞により生成・分泌され骨形成マーカーとなるオステオカルシンの血中濃度が低下するが、治療により血糖が改善すると上昇することが報告されて

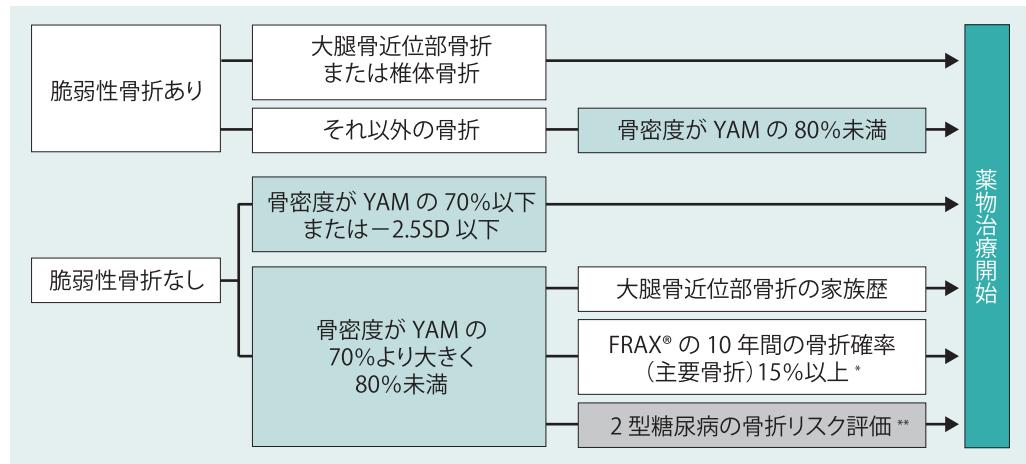


図 29 2型糖尿病の骨折リスクに対する薬物療法（薬物治療開始基準試案）

*75歳未満で適用 **罹病歴が長い、HbA1c7.5%以上、インスリン使用中の糖尿病では骨折リスクが高いなど

いる^{870,871}。pQCTにより糖尿病患者の長管骨の構造を解析した複数の研究では、皮質骨の多孔性が増加し長管骨の構造劣化が示唆された⁸⁷²⁻⁸⁷⁴。この所見は、糖尿病患者においてサルコペニア、網膜症、神経障害、不眠を背景にした、転倒に起因する骨折の増加に関与している可能性がある。以上より、糖尿病での骨折リスク上昇の背景には、AGEsに起因した材質特性の劣化、骨芽細胞機能抑制・骨形成低下、皮質骨多孔性増大などによる構造特性の低下による骨質劣化があると考えられる。

CQ 糖尿病における骨折リスクに対する治療法は

肥満は血糖を悪化させるため、食事・運動療法で体重減少に努めることは2型糖尿病の改善のみならずその骨病変の改善にもつながる可能性がある。健康な閉経前女性において腸骨を生検により解析した研究によると⁸⁷⁵、DXAで評価した腹部内臓脂肪蓄積上位1/3群では下位1/3群に比較して海綿骨量減少、骨形成速度低下、骨強度（剛性）低下、皮質骨多孔性増大を認めた。年齢とBMIで補正後も腹部内臓脂肪蓄積と海綿骨量減少、骨形成速度低下の間には負の相関を認め、内臓脂肪蓄積により骨質劣化が惹起されることが示されている。

糖尿病における骨折予防のため薬物治療を開始する場合は、原発性骨粗鬆症に対する薬物治療開始基準を参考にするのがよい。罹病期間が長くHbA1cが高くインスリンを必要とするような2型糖尿病が存在すれ

ば、大腿骨近位部骨折の家族歴やFRAX®での骨折高リスクと同等の、骨質関連の骨折危険因子のひとつとして、薬物治療開始の適応を判断する考え方もある（図29）。実際、米国の大規模研究では⁸⁴⁰、2型糖尿病患者の大腿骨近位部骨折のリスクはFRAX®で計算した理論上の値よりも実際には高いことが判明している。なお、FRAX®の評価項目の1つとして1型糖尿病は採用されているが2型糖尿病は採用されていない。

治療薬に関しては、2型糖尿病におけるラロキシフェンやアレンドロネートの骨折リスクの抑制効果は、非糖尿病群と比較して同等であったという大規模臨床研究の報告がある^{876,877}。テリパラチドは骨形成を促進することにより、コラーゲン架橋の老化やコラーゲンの異化を防ぎ⁸⁷⁸、骨の材質特性を改善する効果も期待されている。また、糖尿病の骨病態は骨芽細胞機能抑制による骨形成低下が主であることからも、テリパラチドが有効である可能性が高い。一方、欧米の報告では、糖尿病では骨粗鬆症治療率が低いという現実も指摘されている⁸⁷⁷。

まとめ

罹病期間が長くHbA1cが高くインスリンを必要とするような糖尿病では、骨質劣化が原因となって大腿骨近位部骨折のリスクが上昇する。薬物治療の開始は原発性骨粗鬆症に対する薬物治療開始基準を参考にする。SERM、ビスホスホネート薬、テリパラチドは糖尿病関連骨粗鬆症にも有効と考えられる。

- B. 疾患関連骨粗鬆症
 - b. 生活習慣病関連骨粗鬆症

(2) CKD

CQ 骨粗鬆症と CKD の併発：加齢に伴い増加するか

CKD と骨折罹患率はいずれも加齢とともに上昇するため、高齢者での両者の併存率は高くなる。因果関係は必ずしも明確ではなかったが、最近、両疾患ともにもう一方の病態を増悪させることができてきている。日本骨粗鬆症学会の「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」では CKD を糖尿病と並んで二次的に骨折リスクを上昇させる疾患と述べている⁸⁷⁹⁾。実際、CKD 罹患で大腿骨近位部骨折リスクは上昇し、CKD 患者で 5.2% と上昇している⁸³⁸⁾。CKD で骨折率が上昇する原因は多岐にわたり、①続発性副甲状腺機能亢進症、②無形成骨症、③ビタミン D 欠乏症、④低カルシウム血症・高リン血症、⑤骨形態の変化、⑥転倒リスクの上昇、⑦CKD に伴う栄養障害、⑧酸化ストレスの増大などの関与が挙げられる。**腎機能低下に伴う副甲状腺機能亢進症や骨代謝回転の亢進は eGFR < 60 mL/min の CKD ステージ 3 で起こる**。皮質骨多孔症を惹起する副甲状腺機能亢進症により大腿骨近位部骨折リスクと前腕部での骨折リスクが上昇する。脆弱性骨折の古典的因素を調整した後でも、シスタチン C が 1SD 上昇するたびに女性の大腿骨近位部骨折のリスクが 16% ずつ上昇する⁸⁸⁰⁾。さらに、大腿骨近位部もしくは椎体骨折を有する女性の症例対照研究で、転子骨折のリスクが、eGFR 45 mL/min 以下、45 ~ 59 mL/min でそれぞれ有意に 5 倍、3.5 倍上昇していたことが見出されている⁸⁸¹⁾。高齢男女の横断研究で、eGFR 65 mL/min 以下では、大腿骨近位部、椎体、前腕骨折のいずれものリスクが上昇していることが報告されている¹⁰²⁾。CKD での骨折リスクは、必ずしも DXA による骨密度が予測因子にならないとされてきたが、最近の透析患者でのメタ解析で⁸⁸²⁾、腰椎や髕骨の低骨密度と骨折とは有意に関連していることが見出された。また HRpQCT による骨密度、特に皮質骨部の骨指標と DXA による骨密度測定の比較で、DXA 骨密度が HRpQCT での皮質骨骨指標の劣化を反映しないとの報告があり、CKD での副甲状腺ホルモン (PTH) 過剰症による皮質骨劣化を DXA で捉えられない可能性が示唆された⁸⁸³⁾。

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 (1CTP)	+
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)	+

CQ 骨粗鬆症が CKD・腎性骨症を引き起こすか

骨粗鬆症に伴う骨からのリン放出が、リン負荷を介して副甲状腺機能亢進を引き起こす。またリンは血管傷害因子であるため、動脈硬化症や血管の集積した臓器である腎の機能障害を引き起こす。実際、骨粗鬆症患者に骨吸収抑制薬を投与することで血管障害の抑制⁸⁸⁴⁾ や心筋梗塞発症率の低下⁸⁸⁵⁾ がみられる。CKD 患者での骨代謝異常は、腎性骨症に加えて骨粗鬆症の要素が加味される。デノスマブや副甲状腺ホルモン薬などの新規骨粗鬆症治療薬の登場で、CKD 患者でも骨粗鬆症治療薬の投与が可能となっているため、リンや副甲状腺機能の治療にとどまらず、CKD 患者への骨粗鬆症治療薬の投与が考慮されるべきである。

CQ CKD 併発を考慮した骨代謝マーカーの選択は

CKD に伴って続発性副甲状腺機能亢進症が生じる。しかし、骨での PTH 反応性は閉経後女性 > 閉経前女性 > 男性の順に反応性が低下することや個人差があることから、骨代謝の評価には、血清 PTH 測定よりも骨代謝状態を直接反映する骨代謝マーカー測定のほうが有用性が高い。骨代謝マーカーのうち、腎機能低下に

表 56 骨粗鬆症治療薬の CKD 患者への投与上の注意（文献 888 より作図）

薬物	保存期腎不全		透析 (CKD-5D)
	eGFR \geq 35 mL/min	eGFR < 35 mL/min	
L-アスパラギン酸カルシウム	使用回避	使用回避	慎重投与 (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	
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	
SERM (ラロキシフェン、バゼドキシフェン)		慎重投与	
ビスホスホネート薬	アレンドロネート リセドロネート ミノドロン酸 エチドロネート イバンドロネート	慎重投与 慎重投与 慎重投与 慎重投与 慎重投与	慎重投与 (eGFR < 35 は使用回避) 使用回避 慎重投与 慎重投与
エルカトニン			通常投与量可能
デノスマブ		慎重投与 (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

※その他の薬物は注意情報なし。

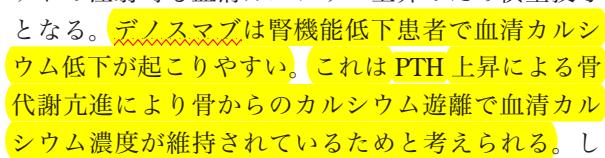
より影響を受けず基準値の変化しないマーカーは、骨形成マーカーでは BAP, P1NP が、骨吸収マーカーでは TRACP-5b が挙げられる（表 55）^{372,886}。これら腎機能の影響を受けないマーカーでは、正常人の基準値を透析患者でも適用可能で、したがって、年齢による腎機能低下を考慮する必要はなく、正常人の基準値のままで骨代謝回転亢進、低下を判断することが可能である。一方、腎機能低下で血液中に蓄積する骨代謝マーカーでは、腎機能低下によって骨代謝回転亢進とは独立した見かけ上の上昇を示すため、CKD 患者での測定値はその点を考慮して解釈する必要がある⁸⁸⁷。すなわち、これら蓄積性のマーカーでは腎機能正常患者の基準値上限をそのまま適用して判断した場合、骨代謝回転を過大評価することになり、これら数値を基に治療計画を立案すると、薬物によっては骨代謝回転を過剰抑制する危険性がある。

CQ CKD 併発を考慮した骨粗鬆症治療薬使用の注意点は

主たる骨粗鬆症治療薬の腎機能低下における投与上の注意をステージ別に表 56 に示す⁸⁸⁸。腎機能低下時に最も問題となりうる薬物がビスホスホネート薬である。薬物の代謝は腎臓依存性であり、腎機能低下による体内蓄積で骨代謝の過剰抑制が起こりやすくなり、無形成骨症惹起の危険性がある。

ドロネートは血清リン上昇が時にみられ投与不可、アレンドロネートとリセドロネートは eGFR > 35 mL/min では慎重投与が可能であるが、35 mL/min 以下では使用回避となる。ミノドロン酸は保存期腎不全・透析も含め慎重投与となる。特に骨粗鬆症が好発する高齢女性では筋肉量の減少を伴うことから、血清クレアチニン値が正常でも、きちんと eGFR を

算出して腎機能を評価することが投与適応を決定する際に肝要となる。SERM は CKD 患者での血中半減期の延長が報告され、慎重投与となっている。ただし、骨代謝回転を閉経後から閉経前の状態に戻す薬物と考えられ、薬物蓄積による骨代謝回転の過剰抑制の問題はビスホスホネート薬より少ないと考えられる。

腎機能低下に伴い、リンに加えてカルシウムの腎排泄は低下する。活性型ビタミン D₃ 製剤は、血中カルシウム・リン上昇作用があり、カルシウム × リン積が上昇することで腎・異所性石灰化を容易に惹起する。CKD 患者では尿中カルシウム排泄増加を伴うことなく血清カルシウム上昇が起こるため注意を要する。エルデカルシトールはこれまでの活性型ビタミン D₃ 製剤と比べて血清カルシウム・リン上昇作用が強く、投与も 0.75 μ g/日で開始しなくてはならず、CKD 患者では慎重投与が望まれる。同様にテリパラチドの注射時も血清カルシウム上昇のため慎重投与となる。デノスマブは腎機能低下患者で血清カルシウム低下が起こりやすい。これは PTH 上昇による骨代謝亢進により骨からのカルシウム遊離で血清カルシウム濃度が維持されているためと考えられる。したがってデノスマブ投与後の血清カルシウム低下例は骨吸収亢進例が多く、デノスマブ投与で骨量増加が期待できる患者群と考えられる。ただ、長期間の安全性に関するデータは存在しない。CKD ステージ 3 以上では eGFR 低下につれて PTH 上昇にもかかわらず直線的な 1,25(OH)2D 濃度の低下が起こるため、天然型ビタミン D 補充では血清カルシウム上昇作用は弱く、CKD 患者でのデノスマブ投与時の Ca 低下を防ぐためには、最低限の活性型ビタミン D₃ 補充が必要と考えられる。

- B. 疾患関連骨粗鬆症
 - b. 生活習慣病関連骨粗鬆症

(3) その他の生活習慣病

CQ 脂質代謝異常と骨折リスクの関係は

動脈硬化症と骨粗鬆症は、その発症、進展機序を一部共有しており（骨-血管相関），酸化ストレスの増大や炎症が動脈硬化を促進するとともに、骨質劣化をきたし骨を脆弱化させることが注目されている。

加齢に伴い LDL コレステロール (LDL-C) が上昇するとともに、抗酸化防御機能の低下により蓄積した酸化 LDL は未分化間葉系細胞から脂肪細胞への分化を誘導し、一方、骨芽細胞への分化を抑制すること⁸⁸⁹⁻⁸⁹⁰、また PTH の骨形成性作用を阻害することが報告されている^{891,892}。さらに酸化脂質が前破骨細胞から破骨細胞への分化を促進させるとの報告もあり⁸⁹³、脂質代謝異常に伴う酸化ストレスの亢進が血管のみならず骨にも悪影響を及ぼす可能性がある。

また、Wnt-β カテニン系は骨形成に重要な経路であるが、低比重リポ蛋白受容体関連蛋白 (LRP) 5/6 は Wnt 受容体複合体を形成し、これらの遺伝子改変マウスでは脂質異常症や骨量減少を認める。ヒトにおいても LRP 6 遺伝子に不活性型変異を有する家系では、LDL-C 高値、高血圧、耐糖能障害に加え、骨粗鬆症を認める¹⁴³。このように Wnt 系は脂質代謝異常と骨粗鬆症を結びつける経路のひとつと考えられる。

LDL-C と骨密度の関係については、横断研究において LDL-C が骨密度と有意な負の相関を示すとの報告があるが⁸⁹⁴⁻⁸⁹⁷、認めないととの報告もあり^{898,899}、一定した見解には至っていない。

骨折との関係については、LDL-C は椎体骨折と相関を認めないととの報告がある一方で^{897,900}、横断検討において LDL-C 高値が非椎体骨折危険因子であるとの報告がある⁹⁰¹。また、LDL-C 以外については、20 年間の前向き研究において総コレステロール高値が骨粗鬆症性骨折の危険因子であるとの報告や⁹⁰²、中性脂肪値が椎体骨折リスクに関連するとの報告もある^{897,900}。

脂質異常症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン製剤）が骨折リスクを低減させることができると報告されており^{903,904}、このことが脂質異常症による骨折リスクを修飾している可能性がある。脂質代

謝異常と骨密度や骨折リスクとの相関には、人種差や観察期間、測定部位、骨折部位による差がある可能性もあり、一致した見解を得るには至っていない。

CQ 高血圧症と骨折リスクの関係は

高血圧と骨粗鬆症を結びつける経路として交感神経系とレニン・アンジオテンシン系 (RAS) があげられ、交感神経系と RAS の亢進は骨形成抑制と骨吸収促進を介して骨代謝に負の影響を及ぼすとされる^{90,905,906}。

骨密度については最近の大規模なコホート研究において、男性と異なり女性では血圧高値群で有意に大腿骨近位部骨密度が低いことが報告されている⁹⁰⁷。また、高齢女性を対象とした前向き研究において、収縮期血圧高値群では骨密度低下率が有意に高いとの報告もあるが⁹⁰⁸、一定の見解が得られるには至っていない。

骨折については、大規模なコホート研究において、高血圧が大腿骨近位部骨折の危険因子となることや⁹⁰⁹、最近の大規模コホート研究では男性と異なり、女性では高血圧が骨粗鬆症性骨折の危険因子となることが報告された⁹⁰⁷。しかし結論づけるにはいたっていない。

一方、高血圧の治療薬が骨粗鬆症に関わるとの報告があり、ループ利尿薬が骨量減少に⁹¹⁰、サイアザイド系利尿薬が骨量増加⁹¹¹、骨折リスク低下に関わるとされる⁹¹²。また、β遮断薬⁹¹³、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬⁹¹⁴、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)⁹¹⁵ の骨折リスク低減効果が報告されている。一方で処方された降圧薬の種類にかかわらず処方後早期に大腿骨近位部の骨折リスクが高いとの報告もあり⁹¹⁶、これら降圧薬の服用が骨折リスクを修飾している可能性がある。また、高血圧は転倒の危険因子とされ⁹¹⁷、この修飾も想定される。

CQ COPD と骨折リスクの関係は

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、喫煙などの有害物質を長期間吸入暴露することで生じる肺の炎症性疾患である。COPD に伴う全身性炎症は、サルコペニア、骨粗鬆症、栄養障害、心・血管疾患の危険因

子となる。COPD に伴う骨粗鬆症には、COPD の重症度、低体重、サルコペニア、慢性炎症、低酸素血症、喫煙、全身性ステロイド薬投与、ビタミン D 不足などが関わる。**COPD が骨粗鬆症をきたす機序のひとつとして TNF- α や IL-6 などの炎症性サイトカインによる RANKL の発現亢進を介した骨吸収の促進があげられる。** COPD では海綿骨骨梁幅、数、連結性の低下、皮質骨の菲薄化や多孔化を認めるとの報告がある⁹¹⁸⁾。また、COPD ではホモシスティンの上昇を認め⁹¹⁹⁾、これによる骨質劣化の可能性も示唆されている。

骨密度についてのシステムティックレビューによると、COPD における T スコア -2.5 未満群の割合は 4 ～ 59% と幅広く¹⁴⁴⁾、測定部位や COPD の重症度で異なるが、平均約 35% とされる⁹²⁰⁾。横断検討において 1 秒率の低下が大きい群ほど大腿骨近位部骨密度 T スコア -2.5 未満群の割合が高い、つまり COPD の重症度が高いほど、骨粗鬆症のリスクが高いとされる¹⁰⁰⁾。高齢男性のコホート研究において、COPD あるいは気管支喘息例では腰椎あるいは大腿骨近位部の骨密度が低いことが示され⁹²¹⁾、COPD は男性においても骨粗鬆症の危険因子となる。

骨折リスクについては、システムティックレビューにおいて COPD 患者における椎体骨折有病率は 24 ～ 63% で、胸椎骨折が多いとされる¹⁴⁴⁾。胸腰椎エックス線像による横断検討において対照群の椎体骨折有病率が 17.7% であるのに比し、COPD では 30.7% と有意に高いことが示されている⁹²²⁾。胸部エックス線側面像を用いた横断検討では、男性の 41.7%、女性の 41.0% に胸椎骨折を認め、COPD では男性でも骨折リスクが高く、骨折と COPD 重症度の間には強い相関を認める⁹²³⁾。日本人の COPD 男性を対象と

した横断検討によると、椎体骨折有病率は 79.4% ときわめて高く、椎体骨折数と 1 秒率に有意な負相関を認める⁸³⁹⁾。

大腿骨近位部骨折については、COPD と気管支喘息を合わせた解析でリスクの上昇は認めないと報告と^{921,924)}、認めるとの報告がある⁹²⁵⁾。一方、骨粗鬆症性骨折については大規模な症例対照研究において、COPD がオッズ比 1.61 (95% 信頼区間: 1.52 ～ 1.71) と有意な危険因子であるとされる⁹²⁴⁾。英国の大規模コホート研究でも男女とも有意な骨粗鬆症性骨折リスクの上昇を認めている⁹²⁵⁾。COPD の骨折リスク上昇については一定の見解が得られつつあるが、現時点のシステムティックレビューは比較的少数例での報告を集めたものであり、結論づけるには至っていない。

COPD における吸入ステロイド薬投与の骨折リスクへの影響については、投与量に依存し高用量では骨折リスクが高まる⁹²⁶⁾。

まとめ

脂質異常症と高血圧についてはさまざまな因子が関与することもあり、疾患自体の骨への影響については一定の見解は得られていない。一方、COPD による骨密度低下と骨折リスク上昇の相関についてはエビデンスが集積されつつある。COPD では男性でも骨折リスクが高まること、また、椎体骨折による脊柱変形は呼吸機能低下に悪影響を及ぼすことから、性別にかかわらず COPD 患者では骨粗鬆症の評価が推奨される。COPD に伴う骨粗鬆症に対する治療の報告は少なく、現時点では原発性骨粗鬆症に準じるが、今後 COPD を対象とした前向き研究が望まれる。

B. 疾患関連骨粗鬆症

c. 関節リウマチ

CQ 関節リウマチの概要は

関節リウマチ（RA）は多発性関節炎を主徴とする原因不明の進行性炎症性疾患である。初期には関節滑膜が侵されるが、次第に周囲の軟骨や骨が侵され、進行すれば関節の破壊と変形をきたす。わが国では全人口の0.6～1%が罹患し⁹²⁷⁾、男女比は1:3～4で女性に多い。RAの病態は、原因不明のT細胞、B細胞による異常な免疫反応が起こり、増殖した滑膜から放出されるサイトカインなどがマトリックスメタロプロテアーゼなどの酵素を誘導して軟骨を破壊し、一方では破骨細胞を活性化して骨破壊や傍関節性骨粗鬆症をひき起こすと考えられている。そのため骨吸収マーカーは高値を示す。

RAの治療には主に抗リウマチ薬、生物学的製剤、ステロイド薬などが用いられ、特に抗リウマチ薬のメトトレキサートは、わが国を含む全世界で最も頻用されている⁹²⁷⁾。生物学的製剤はTNF阻害薬、IL-6阻害薬、リンパ球活性化阻害薬があり、既存治療で効果不十分な患者にも有効性が認められ、多くは骨代謝や骨密度の改善効果を示す^{928,929)}。RA患者の20～40%はステロイド薬を服用しているが、その服用率や服用量は減少傾向である⁹²⁷⁾。最近の治療の進歩とともにRAの疾患活動性は低下したが、骨折頻度は低下していない⁹³⁰⁾（レベルIV）。

CQ 骨折リスクはどれだけ高くなっているか

RA患者は傍関節性骨粗鬆症のみならず全身性骨粗鬆症の合併例が多く、その有病率は骨密度の検討で対照群の約2倍であり⁹³¹⁾（レベルIV）、骨折リスクも非RA患者に比べて有意に高いことが多くの大規模疫学研究の結果から判明している^{932,933)}（レベルIV）。英国の大規模長期コホート研究において、RA患者は対照群に比べて臨床骨粗鬆症性骨折で1.5倍、臨床椎体骨折で2.4倍、大腿骨近位部骨折で2.0倍のリスクがあり、ステロイド薬使用者を除いて解析しても臨床骨粗鬆症性骨折で1.3倍、大腿骨近位部骨折で1.7倍のリスクを認めた⁹³²⁾（レベルIV）。米国の検討でも同様の結果が報告され（レベルIV）⁹³³⁾、RAは骨折リスク評価ツールFRAX®の一項目になっている⁹³⁴⁾。

CQ 骨折の危険因子にはどのようなものがあるか

● 椎体骨折

多数例の日本人RA患者の検討において、椎体骨折の有意な危険因子は女性、高齢、ステロイド薬の1日内服量、身体機能障害、疾患活動性などであった⁹³⁵⁾（レベルIV）。ステロイド薬の1日内服量は、別の日本人RA患者の検討においても椎体骨折と有意な関連性があった^{936,937)}（レベルIV）。よってRA患者における椎体骨折にはステロイド薬の内服量、女性、高齢、RA特有の身体機能障害や疾患活動性などが関わっていると思われる。

● 非椎体骨折

非椎体骨折はRA患者における骨折の70～80%を占める^{936,938)}。多数例の日本人RA患者の検討において、大腿骨近位部骨折には高齢、低BMI、身体機能障害、人工膝関節置換術歴が⁹³⁹⁾、橈骨遠位端骨折には女性、高齢、高BMI、ステロイド薬1日内服量が有意に関連していた⁹⁴⁰⁾（レベルIV）。身体機能障害は、別の日本人RA患者の検討において非椎体骨折と有意な関連を認めた⁹³⁶⁾（レベルIV）。よってRA患者の非椎体骨折にはRA特有の身体機能障害、ステロイド薬の内服量、高齢、女性、BMIなどが骨折部位別に関わっていると考えられる。

● ビタミンD欠乏

多数例の日本人RA患者の検討において、75%の女性はビタミンD不足または欠乏〔血清25(OH)D値<20 ng/mL〕であった⁹⁴¹⁾（レベルIV）。これは欧米患者の43%よりも高率であり⁹⁴²⁾（レベルIV）、日本人女性RA患者の大多数はビタミンD不足または欠乏状態であると予想される。

CQ 治療方針はどのように決定されるか

骨折予防にはRA自体のコントロールが最も重要であると考えられ、生物学的製剤による骨代謝や骨密度の改善効果も報告してきた^{928,929)}（レベルII）。一方、最近の大規模研究において、生物学的製剤は

表 57 関節リウマチ患者における骨粗鬆症と治療

評価項目	文献	対象 RA 患者 (ステロイド内服率)	試験デザイン	成績	エビデンスレベル
CT 有限要素法	948	29 例 (69%)	国内 RCT 1 年	椎体の圧縮強度はアレンドロネート群中央値 + 0.4%, 対照群中央値 - 11% で 2 群間に有意差あり	II
骨密度	949	153 例 (100%)	海外 RCT 1 年	アレンドロネート群はプラセボ群に比べて半年, 1 年後の腰椎の骨密度が有意に上昇	II
骨密度 + 骨代謝マーカー	928	219 例 (62%)	国内前向き 1 年	生物学的製剤使用, ビスホスホネート使用は大腿骨近位部の骨密度上昇と, ビスホスホネート使用は NTX, BAP 低下と有意に関連	IV
	951	218 例 (40%)	海外 RCT 1 年	デノスマブ群は, プラセボ群に比べて腰椎と大腿骨頸部の骨密度が有意に上昇し, 血清 CTX, P1NP も有意に低下	II
骨折	937	閉経後女性 200 例 (71%)	国内 後向き平均 2.9 年	ビスホスホネート使用と活性型ビタミン D ₃ 製剤使用は, 新規椎体骨折のリスクを有意に抑制	IV
	944	16,412 例 (約 30%)	海外 後向き	TNF 阻害薬群, メトトレキサート群, その他の抗リウマチ薬群の 3 群間で非椎体骨折のリスクに有意差なし	IV
	943	139,611 例 (約 60%)	海外 後向き	生物学的製剤投与群と非投与群の 2 群間で, 大腿骨近位部骨折, 臨床椎体骨折の頻度に有意差なし	IV

他の抗リウマチ薬と比較して有意な骨折抑制効果を認めなかった⁹⁴³⁻⁹⁴⁵ (レベル IV)。さらに RA 患者では骨折リスクと骨粗鬆症治療の間にギャップがあり、骨折リスクが高くても十分な骨粗鬆症治療が行われていないと思われる^{946,947}。よって RA 患者における骨折を減らすためには、できるだけステロイド薬の服用頻度、服用量を減らし、メトトレキサートや生物学的製剤などを用いた RA 自体の治療に加えて、骨折リスクに応じた骨粗鬆症の薬物療法を行う必要がある。

骨粗鬆症薬としては、RA における骨吸収促進とステロイド薬使用を考慮すると骨吸収抑制薬が適する。特にビスホスホネート薬は、RA 患者における椎体の圧縮強度に対する効果⁹⁴⁸ (レベル II), 骨代謝マーカー改善効果⁹²⁸, 骨密度改善効果^{928,949}, 新規椎体骨折抑制効果⁹³⁷ が示されている (レベル IV) (表 57)。

デノスマブは、RA 患者における骨密度改善効果と骨破壊抑制効果が報告されている^{950,951} (レベル II)。活性型ビタミン D₃ 製剤による新規椎体骨折抑制効果も、日本人 RA 患者では認められている⁹³⁷ (レベル IV)。

評価と推奨

RA は骨折リスクの上昇をきたす疾患である。日本人女性 RA 患者ではビタミン D 欠乏例が多いことが予想され、食物やサプリメントによるビタミン D の積極的な摂取や適度な日光浴などの生活指導が望まれる (グレード B)。骨粗鬆症治療薬の中で RA 患者に対し有意な骨折抑制効果が確認されているのは、ビスホスホネート薬 (グレード A) と活性型ビタミン D₃ 薬 (グレード B), 有意な骨密度上昇効果が報告されているのは、ビスホスホネート薬 (グレード A) とデノスマブ (グレード A) である。

C. 治療関連骨粗鬆症

a. ステロイド性骨粗鬆症

CQ ステロイド性骨粗鬆症の概要は

骨粗鬆症は長期ステロイド薬 (GC) 治療における最も重要な副作用の1つであり、長期GC治療を受けている患者の30～50%に骨折が起こるとの報告がある^{952,953)}。

ステロイド性骨粗鬆症 (glucocorticoid-induced osteoporosis: GIO) は患者数が多く、また小児から高齢者まで、閉経前女性や男性にも幅広く起きるため、社会生活への影響は大きい。一方、原疾患の治療にたずさわる医師は骨粗鬆症の専門医でない場合が多く、医師、患者とともにGIOに関する認識は高くない。

GIOの病態には骨形成低下と骨吸収亢進の両者が関与しているが、その中心は骨形成低下である⁹⁵⁴⁾。骨吸収亢進の中心的機序は腸管カルシウム吸収量減少と尿中カルシウム排泄量増加の結果生じる二次性副甲状腺機能亢進症である。一方、骨形成の低下には多因子が関与している。GCは骨芽細胞や骨細胞のアポトーシスを促進し寿命を短縮させる。さらに、骨芽細胞の増殖抑制やコラーゲンや非コラーゲン蛋白の産生抑制には、GCの直接作用のほか副腎や性腺由来のホルモンの低下など、間接的な影響も関与している。また、GCは幹細胞から

骨芽細胞への分化に重要な転写因子 Runx2を抑制して骨芽細胞への分化を阻害し、PPARγの発現を高め、脂肪細胞への分化や分化転換を促進する。

CQ ステロイド薬服用によって骨折リスクが高まるか

GC開始後の骨量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。GC開始後の腰椎骨密度低下率を検討した縦断研究を比較すると、高用量を投与した研究では、投与後6ヵ月で6%以上の骨密度低下がみられるのに対して、低用量では骨密度低下の程度が小さくスピードも緩徐であった⁹⁵⁵⁾。

骨折リスクの上昇は、骨密度低下が起きる前に起きることが知られている。英国の疫学的研究では、GC開始前の非椎体骨折の発生率は1.6/100人年であるが、GC開始後はじめの3ヵ月では2.0/100人年に上昇する。GC投与の1年目は2.0/100人年であり、5年目でも2.2/100人年と高い発生率が持続する。一方、骨折の発生率はGC中止後、急速に減少し、その傾向は椎体骨折で顕著である⁹⁵⁶⁾。骨折リスクを検討すると、非椎体骨折リスクは投与開

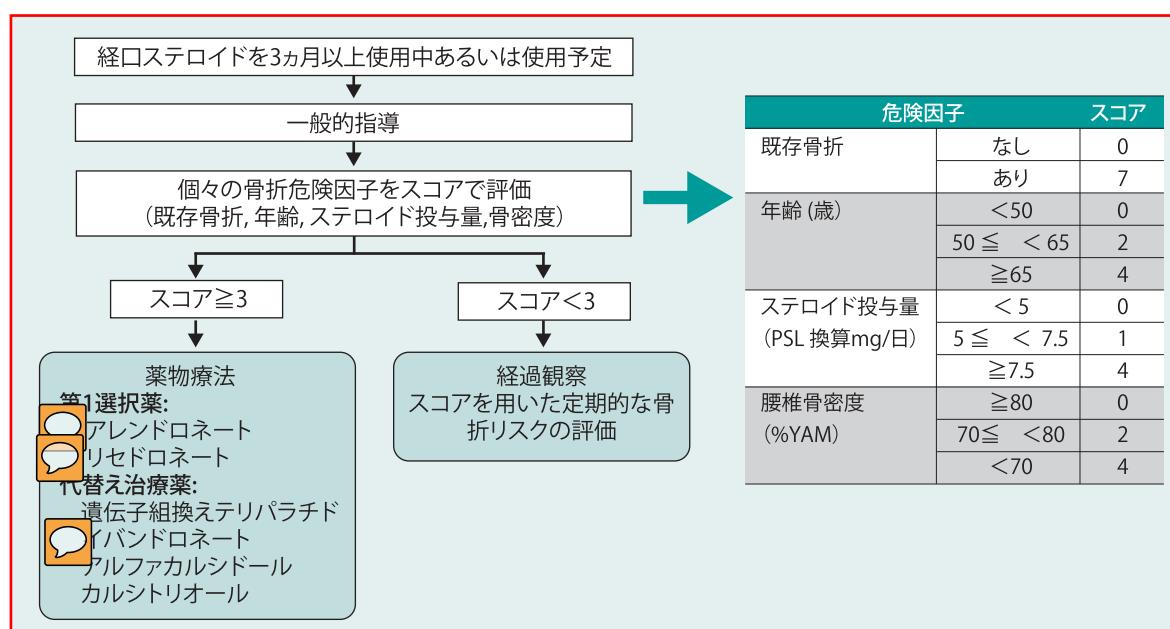


図 30 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のアルゴリズム (文献 961 より引用)

始後3～6カ月で上昇し、1年目のリスクは投与開始前に比べて54%上昇した。椎体骨折リスクも投与開始後3～6カ月で上昇し、プレドニゾロン（PSL）換算7.5mg/日以上の投与例では顕著であった⁹⁵⁵⁾。

GIOでは原発性骨粗鬆症に比べて骨密度からみた骨折閾値が高いことが示されている⁹⁵⁷⁾。骨強度の低下や易骨折性に皮質骨や海綿骨の微細構造などの変化が寄与していると考えられている⁹⁵⁸⁾。HRQCT法やHRpQCT法を用いると、椎体骨折のあるGC服用患者の椎体では皮質骨骨密度低下、皮質骨幅減少と骨梁間隔の拡大、また、橈骨遠位端では皮質骨の菲薄化と多孔化がみられた。海綿骨の変化に加え、皮質骨の骨密度低下、菲薄化、多孔化および骨梁数の減少が起こることで軽度の外力により骨折が起こると推定できる^{959,960)}。GCによる骨細胞のアポトーシスの誘導は骨細胞-骨小腔-骨細管ネットワークに影響を与え、骨の脆弱性の一因となっている可能性がある⁹⁵⁸⁾。

CQ 治療方針はどのように決定されるか

GIOの管理において重要なのは、GC投与開始後のすみやかな骨密度低下と骨折リスク上昇を抑制する一次予防とその後の二次予防の両者が重要である。そのためには、GC投与開始後あるいは投与中に骨折リスクが高い症例を同定し、速やかに治療的介入を行う必要がある。

日本骨代謝学会はGIOの管理と治療ガイドラインを10年ぶりに改訂し、2014年改訂版を発表した⁹⁶¹⁾。改訂ガイドラインの特徴は、国内のGIOコホートの解析により独自の骨折危険因子を抽出して、初めてスコア法を薬物治療開始の基準判定に導入したことである。スコア法による治療介入基準は、種々の基礎疾患、低用量から高用量のGC治療、一次予防と二次予防のいずれの場合でも対応可能である。ガイドラインの対象、スコア法による個々の骨折リスクの評価、薬物療法の推奨などGIOの管理と治療のアルゴリズムをまとめたフローチャートを図30に示す。

CQ 薬物療法で骨折の発生を抑制できるか

GIOに対する薬物療法の効果に関するエビデンスは限定的で、骨折抑制効果を主要評価項目として検討した臨床試験はない。しかし、ビスホスホネート薬やテリパラチドはRCTの副次的評価項目として骨折抑制効果が明らかになっている。

2014年版ガイドラインでは、国内外のRCTやそのメタアナリシスデータから、一次予防と二次予防試験における骨密度低下と椎体骨折の抑制に対する有益な効果を総合的に判断し、薬物の推奨度を独自に決定した（表58）⁹⁶¹⁾。

アレンドロネート、リセドロネートは複数のRCTにおいて、一次予防および二次予防の両者で腰椎・大腿骨骨密度低

表58 ステロイド性骨粗鬆症薬物療法の推奨度
(文献961より引用)

製剤	薬剤名	推奨度*
ビスホスホネート製剤	アレンドロネート	A
	リセドロネート	A
	エチドロネート	C
	ミノドロン酸	C
	イバンドロネート	B
活性型ビタミンD ₃ 製剤	アルファカルシドール	B
	カルシトリオール	B
	エルデカルシトール	C
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
	テリパラチド酢酸塩	C
ビタミンK ₂ 製剤	メナテレノン	C
SERM	ラロキシフェン	C
	バゼドキシフェン	C
ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体	デノスマブ	C

*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

下の抑制効果が認められ^{962,963)}、主要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（推奨度A: 第1選択薬）。アレンドロネートは週1回製剤でも、連日製剤と同様の有効性が示されている⁹⁶⁴⁾。

イバンドロネートは二次予防試験において腰椎・大腿骨骨密度を有意に上昇させ、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⁹⁶⁵⁾。しかし、一次予防に関するデータが少ない（推奨度B: 代替え薬）。

アルファカルシドール、カルシトリオールは腰椎骨密度、大腿骨骨密度低下の抑制効果が複数の臨床試験で示され、また、単一試験では明らかでないが、複数の臨床試験のメタアナリシスで、プラセボやカルシウム薬に比べて椎体骨折抑制効果が示されている（推奨度B: 代替え薬）^{966,967)}。

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、大腿骨骨密度を上昇させ、椎体骨折リスクを低下させた。その効果はアレンドロネートより優れていた^{757,968)}。しかし、一次予防の臨床データはなく、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（推奨度B: 代替え薬）。

C. 治療関連骨粗鬆症

b. 性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症

CQ 性ホルモン低下療法の概要は

● 乳癌に対する内分泌療法

乳癌に対する内分泌療法は、エストロゲン依存性である乳癌細胞に対してエストロゲンシグナルをエストロゲン産生あるいはエストロゲン受容体 (ER) 結合部位でブロックするものであり、反応予測因子としてERあるいはプロゲステロン受容体 (PgR) 免疫染色が通常用いられ、乳癌全体の60～70%で陽性である。

a) 術後補助療法

標準治療として以下の治療法が推奨されている⁹⁶⁹⁻⁹⁷¹。

閉経前患者内分泌療法：タモキシフェン5年（または10年）±LHRHアゴニスト（ゴセレリンまたはリュープロレリン、2～3年）

閉経後患者内分泌療法：アロマターゼ阻害剤 (AI, レトロゾール, アナストロゾール, エクセメスタン) 5年またはタモキシフェン2～3年+AI2～3年

b) 再発転移に対する治療

閉経前患者内分泌療法：LHRHアゴニスト+タモキシフェン⁹⁷²。

閉経後患者内分泌療法：AI⁹⁷³。

● 前立腺癌に対する内分泌療法

アンドロゲン依存性である前立腺癌に対して、アンドロゲンシグナルをアンドロゲン産生あるいはアンドロゲン受容体 (AR) 結合部位でブロックするものであるが、前立腺癌はほぼ全例でARを発現し、LHRHアゴニスト単独およびLHRHアゴニスト+ARアンタゴニスト (maximum androgen blockade, MAB) によるアンドロゲン遮断療法 (ADT)に80～90%が反応する⁹⁷⁴。

a) 術後、放射線照射後の補助療法

術後補助内分泌療法：確立していない⁹⁷⁵。

外照射後補助内分泌療法：LHRHアゴニスト単独またはMAB⁹⁷⁶。

b) 進行再発前立腺癌に対する標準治療⁹⁷⁷⁻⁹⁷⁹

LHRHアゴニスト単独またはMAB

CQ 性ホルモン低下療法で骨折リスクは上昇するか

● 乳癌ホルモン療法の骨密度、骨折リスクへの影響

a) タモキシフェン

閉経後女性ではタモキシフェンは骨保護効果をもつが、閉経前女性では骨密度を低下させる⁹⁸⁰。骨折を増加または減少させるとのデータはない。

b) 卵巣機能抑制

ゴセレリン単独投与により2年間で5.0%の骨密度低下がみられるが、治療終了後1年間で1.5%回復する⁹⁸¹。化学療法による人工閉経でも骨密度低下がみられる⁹⁸²。骨折を増加させるとのデータはない。

c) AI

著明なエストロゲン濃度低下をきたすため骨密度低下・骨粗鬆症の発症をきたす⁹⁸³。アノストロゾールは5年間の投与で腰椎6.1%，大腿骨7.2%の骨密度低下を来し、骨折発生率はアノストロゾールで5.9%，タモキシフェンで3.7%と明らかな差があった⁹⁸⁴。レトロゾール⁹⁸⁵、エクセメスタン⁹⁸⁶についても骨密度の低下、骨折発生率の上昇が指摘されている。

● 前立腺癌ホルモン療法の骨密度、骨折リスクへの影響

1年間のADTによって腰椎で2～4.6%，大腿骨近位部で1.8～2.3%の骨密度低下が起こる⁹⁸⁷⁻⁹⁹²。骨密度低下はADT開始早期に大きいが、ADTを10年間行うと2年間に比較して著明に低下する⁹⁹³。

ADTに伴う骨折の発生率については後ろ向きの研究しかない。前立腺癌の診断を受け5年以上生存した症例中、ADTを受けた症例における骨折発生率は19.4%とADTを受けていない症例の12.6%に比較して高かった⁸³⁶。また、ADTにより骨折リスクが34%上昇し、また骨折経験者は死亡率が約2倍となった¹⁰¹⁹。他の後ろ向き研究でも同様の結果であった^{836,994-995}。また、ADT治療期間と骨折リスクは相関していた⁹⁹⁶。

CQ 性ホルモン低下療法にどう対処するか

● 骨量減少の抑制（表59, 60）

表 59 乳癌患者の骨量減少に対する薬物の効果（わが国における承認薬）

性ホルモン低下療法	治療薬	腰椎骨密度	大腿骨骨密度	骨折	文献
化学療法による閉経	リセドロネート（30mg/日 × 2週 /12週, 2年）	2.50%	2.60%	NS	998
アロマターゼ阻害薬	リセドロネート（35mg/週, 2年）	4.00%	2.90%	NS	1001
	イバンドロネート（150mg/月, 2年）	6.20%	4.50%	NS	1002
	デノスマブ（60mg/6月, 2年）	7.60%	3.60%	NS	1004

無治療群と比較した差, NS: 有意な変化なし

表 60 前立腺癌患者の骨量減少に対する薬物の効果（わが国における承認薬）

性ホルモン低下療法	治療薬	腰椎骨密度	大腿骨骨密度	骨折	文献
ADT	アレンドロネート（70mg/週, 1年）	5.10%	2.30%	NS	1005
LHRH アゴニスト	ラロキシフェン（60mg/日, 1年）	2.00%	3.70%	NS	1009
ADT	デノスマブ（60mg/6月, 2年）	6.60%	3.90%	HR 0.38	1011

無治療群と比較した差, NS: 有意な変化なし, HR: ハザード比

乳癌患者の化学療法による人工閉経とともに骨量減少については、クロドロネート*⁹⁹⁷、リセドロネート⁹⁹⁸により抑制された。またゾレドロン酸*はLHRHアゴニストとタモキシフェンまたはアナストロゾールの併用による骨密度低下を抑制した⁹⁹⁹。AIによる骨量減少については、ゾレドロン酸¹⁰⁰⁰、リセドロネート¹⁰⁰¹、イバンドロネート¹⁰⁰²による改善が報告されている。AI治療中患者におけるビスホスホネートの有効性に関するメタアナリシスでは、ゾレドロン酸あるいは経口ビスホスホネート、デノスマブ投与により骨密度は有意に改善された^{1003,1004}。

前立腺癌患者に対するADTに伴う骨密度低下について、アレンドロネート¹⁰⁰⁵、パミドロネート*¹⁰⁰⁶、ゾレドロン酸^{1007,1008}が改善されることが報告されている。さらにSERMであるラロキシフェン¹⁰⁰⁹やトレミフェン*¹⁰¹⁰および、デノスマブ投与によっても骨密度が改善された¹⁰¹¹。*骨粗鬆症は保険適用外

● 骨折の抑制

乳癌における内分泌療法においてビスホスホネートが骨折リスクを低下させることについては単独の試験では肯定的な報告はなかったが¹⁰⁰⁰⁻¹⁰⁰²、AZURE試験において、術後ゾレドロン酸の使用により骨折が減少した¹⁰¹²。さらに、7試験3984例のメタアナリシスではゾレドロン酸が骨折リスクを低下させた(OR 0.78, 95% CI 0.63 ~ 0.96)¹⁰¹³。デノスマブについて骨折リスク低下の報告はない¹⁰⁰⁴。

前立腺癌に対するADTにおいて、ビスホスホネート薬が骨折リスクを低下させることについては単独の試験では肯定的な報告はない¹⁰⁰⁵⁻¹⁰⁰⁸。15試験2634例のメタ

アナリシスでは有意に骨折を抑制するとの報告があるが、骨転移症例が含まれている¹⁰¹⁴。さらにトレミフェンが椎体骨折発生率を低下させること(2年間で4.9% vs 2.5%)¹⁰¹⁵、またデノスマブが椎体骨折発生率を有意に低下させること(3年間で1.5% vs 3.9%)が報告されている¹⁰¹¹。

● がん治療による骨障害についてのガイドライン

乳癌治療については米国臨床腫瘍学会(ASCO)のガイドラインにおいて¹⁰¹⁶、まず適度の運動とカルシウムおよびビタミンDを摂取することが推奨され、骨密度を1年ごとに測定し、Tスコアが<-2.5になったら骨粗鬆症の治療を開始すべきとされている。AIによる骨代謝障害については骨密度だけではなく他の骨折リスクも加味して早めにビスホスホネート薬を使用すべきとされている¹⁰¹⁷。前立腺癌にともなう骨密度低下についても同様に行うべきだと考えられる¹⁰¹⁸。

まとめと評価

乳癌または前立腺癌に対する内分泌療法は有意な骨密度低下を伴う(レベルI)。乳癌に対するアロマターゼ阻害薬については有意な骨折リスクの上昇を伴い(レベルI)、前立腺癌に対するADTについても骨折の増加を伴う可能性が高い(レベルII)。

乳癌および前立腺癌に対する内分泌療法中の患者にビスホスホネート薬またはデノスマブを投与することにより骨量は増加する(レベルI)。

ビスホスホネート薬は乳癌に対する内分泌療法中の患者の骨折リスクを低下させる(レベルII)。前立腺癌に対するADT治療中の患者において、トレミフェンまたはデノスマブが骨折リスクを改善する(レベルII)。

C. 治療関連骨粗鬆症

C. その他の治療薬による骨粗鬆症

CQ 生活習慣病関連治療薬は骨粗鬆症のリスクを高めるか

生活習慣病は慢性疾患であり、治療薬の骨代謝への長期間の影響を考慮する必要がある。

● 抗糖尿病薬

1) チアゾリジン薬

チアゾリジン薬が活性化する PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ) は、脂肪分化を促進すると共に骨形成を抑制する。臨床的な骨折リスクを上昇させることが ADOPT 試験において初めて報告された ¹⁰²⁰。その後行われたメタアナリシスの結果、わが国で使用されているピオグリタゾンを含むチアゾリジン薬の使用により、末梢骨を中心に骨折が閉経後女性で増加することが報告された ¹⁰²¹⁻¹⁰²⁴。その一方、男性での影響は少ないとされている。国内での検討でも、閉経後女性においてチアゾリジン薬服用者は有意に椎体骨折有病率が高いが、男性では差を認めなかつた ¹⁰²⁵。

2) インクレチン関連薬

インクレチンは摂食に伴う食後高血糖を避けるために、小腸から分泌されるホルモンであるが、GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide) と GLP-1 および -2 (glucagon-like peptide-1 and -2) とが、骨代謝に対して正の作用を示す可能性が報告されている ¹⁰²⁶。ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬は、GIP ならびに GLP-1 の分解酵素である DPP-4 を阻害することで、両者の血中濃度を上昇させる。メタアナリシスによると、DPP-4 阻害薬投与群は非投与群に対して 40% の骨折リスク低下を示すとされたが ¹⁰²⁷、骨折を評価項目とする試験の解析ではないので確定的評価は困難である。少数例での RCT を含め、一般に骨密度を上昇させ、骨折を抑制する方向に作用するというデータが多い ¹⁰²⁸。GLP-1 は C 細胞刺激によるカルシトニン分泌を介して骨代謝に正の影響を与える可能性と、体重減少による骨量減少の両者の可能性が考えられる。臨床的に得られているデータとしては、GLP-1 誘導体であるエキセナチドが、持効型インスリンアナログとの比較試験にお

いて、体重減少にもかかわらず骨密度を低下させないことが報告されている ¹⁰²⁹。

3) その他の抗糖尿病薬

わが国で使用されている抗糖尿病薬としては、インスリン分泌促進薬としてのスルホニル尿素薬とグリニド薬、インスリン抵抗性改善薬としてのビグアナイド薬、食後高血糖改善薬としての α グルコシダーゼ阻害薬が用いられている。ビグアナイド薬の骨代謝への影響は、AMP キナーゼ活性化による正の作用とビタミン B₁₂ 吸収阻害による負の作用が考えられているが、骨折発生に関する臨床的に明らかなエビデンスは得られていない。SGLT2 阻害薬は、尿糖排泄を促進することで高血糖を是正するが、同時に尿中へのカルシウム排泄を促進することと、蛋白異化亢進によるサルコペニア、体重減少による荷重負荷の低減による骨量減少の可能性が懸念されている。ただし、メトホルミンを基礎薬とした、ダパグリフロジンのプラセボ対照の 2 年間の臨床研究では ^{1030,1031}、骨量、骨代謝マーカーの有意な変化は認めていない。

● 降圧薬

骨代謝は交感神経刺激による影響を強く受けるため、 β 遮断薬使用者では骨折リスクが約 17% 低下するとのメタアナリシスの結果が示されている ^{914,1032}。ループ利尿薬が尿中カルシウム排泄を促進することで骨量減少と骨折リスク上昇に寄与することが症例対照研究を中心に報告されてきた ¹⁰³³。WHI 試験では、3 年以上のループ利尿薬の使用は骨折リスクを高めたが、ループ利尿薬の使用そのものは骨折リスクを高めなかつた ¹⁰³⁴。逆にサイアザイド系利尿薬は尿中カルシウム排泄を低下させ、4 年間の RCT においてわずかな骨量増加効果を示しており ^{914,1035}、メタアナリシスで骨折抑制効果が認められている ⁹⁷。アンジオテンシン転換酵素 (ACE) 阻害薬の長期間の使用が骨量減少につながるとの報告がされ ^{1036,1037}、国内でも ACE 阻害薬使用者で有意に骨量減少が促進されると報告されている ¹⁰³⁸。ただし骨折に関しては、ACE 阻害薬使用者で増加しないとの報告が多い ^{914,1039}。アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) では

骨折抑制のデータが報告されている⁹¹⁵⁾。α遮断薬ならびにカルシウム拮抗薬では骨折発生への影響は報告されていない。

● 脂質異常症治療薬

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は、骨芽細胞への酸化ストレスの減弱、骨形成蛋白の増加につながることが報告されており¹⁰⁴⁰⁾、症例対照研究や観察研究のメタアナリシスにおいて骨折リスクの低下が報告されている^{903,1041)}。しかしながら、スタチンによる前向きRCTにおいては、スタチンの骨折抑制効果をふくめた臨床的効果は明らかとはならず¹⁰⁴²⁾、現在の臨床用量のスタチンは骨折予防を目的に使用するだけのエビデンスには乏しい。なお、スタチン以外の脂質異常症治療薬では、骨代謝に対する明らかな影響は知られていない。

抗肥満薬に分類されるリバーゼ阻害薬は脂質の吸収阻害を介して体重減少をもたらすが、減量の影響とともにカルシウムとビタミンDの吸収阻害による骨代謝への影響について懸念されている。オルリスタットの短期投与は、骨・ミネラル代謝に大きな影響を与える¹⁰⁴³⁾、また1年間の投与では、ミネラル吸収阻害によると考えられる骨代謝マーカーの上昇を認めたが、対照群と比較して骨量の低下を認めなかつた¹⁰⁴⁴⁾。しかしながら、ともに比較的若年者での短期間の検討である。

CQ プロトンポンプ阻害薬（PPI）は骨折リスクを高めるか

PPIによる骨折リスク上昇の機序はカルシウム吸収の低下、ビタミンB₁₂吸収の低下ならびに転倒リスクの上昇などが想定されているが、いまだ明確な答えはない。4つのコホート研究と6つの症例対照研究を用いたメタアナリシスの結果では、大腿骨近位部骨折、椎体骨折ならびに前腕骨骨折の増加が示されたが、時間依存性の増加は認めていない¹⁰⁴⁵⁾。

CQ 抗凝固薬は骨折リスクを高めるか

長期間にわたるヘパリンの使用が骨折リスクを高めるとの報告に始まり、その後、低分子量ヘパリンの方が安全性は高いのではないかとの報告もされたが¹⁰⁴⁶⁾、その評価はまだ定まっていない¹⁰⁴⁷⁾。ワルファリンは閉経後女性において椎体と肋骨の骨折リスク

を上昇させるという報告と、変化がないという報告がある^{1048,1049)}。高齢男性でも影響がなかったとする報告もある¹⁰⁵⁰⁾。

CQ そのほかに骨折リスクを高めることが懸念される薬物はあるか

抗不安薬、睡眠薬ならびに抗うつ薬の使用による、骨折リスクの上昇が知られている^{1038,1051)}。うつ病そのものが転倒を含めた骨折の危険因子となるが¹⁰⁵²⁾、特に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）はメタアナリシスの結果、骨密度、抑うつなどの因子で補正しても有意な骨折増加を示した¹⁰⁵³⁾。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）も含めた10年間のコホート研究では、50歳以上のSSRI/SNRI使用者の骨折リスクは1.68倍と報告された¹⁰⁵⁴⁾。抗痉挛薬は肝臓でのビタミンD代謝促進や易転倒性により、骨折リスクを上昇させるとの報告がされてきた¹⁰⁵⁵⁾。さらには、ガバペンチンやレバチラセタムなどのチトクロームP450に作用しない新規の抗痉挛薬でも骨折リスクが上昇するとの報告もされている¹⁰⁵⁶⁾。しかしながら、個々の薬物の骨折危険因子としての重要度については、さらに検討を重ねるべきである。

カルシニューリン阻害薬などの免疫抑制薬は、骨代謝に直接影響し、骨吸収を促進する可能性が報告されている¹⁰⁵⁷⁾。その一方、その使用によりステロイド薬の使用量を減少させることができたため、臨床的インパクトには乏しいとの考え方もある¹⁰⁵⁸⁾。

関節リウマチを中心に用いられるメトトレキサートは、*in vitro*で骨芽細胞誘導を減弱し、脂肪細胞誘導を促進することから、骨折リスクを高めることが懸念される¹⁰⁵⁹⁾、非ステロイド系抗リウマチ薬同士での比較では、メトトレキサートは他の薬物と骨折リスクにおいて同等であったとの報告がある⁹⁴⁴⁾。

まとめと評価

チアゾリジン薬は、閉経後女性において骨量を減少させ骨折リスクを高める（レベルII）。SSRIは骨折リスクを高める（レベルI）。プロトンポンプ阻害薬（レベルIVa）、抗けいれん薬（レベルIVb）ならびにループ利尿薬（レベルIVa）は、長期間の使用により骨折リスクを高める可能性がある。抗凝固薬ならびに抗うつ薬の骨折リスクについては今後の検討が必要である。

資料

骨粗鬆症リエゾンサービス

CQ 骨粗鬆症リエゾンサービスとはなにか

「骨粗鬆症リエゾンサービス」(Osteoporosis Liaison Service: OLS)とは、日本骨粗鬆症学会が策定した骨粗鬆症の啓発・予防・診断・治療のための多職種連携システムである。現在国際骨粗鬆症財団 (International Osteoporosis Foundation : IOF) が推進している、骨粗鬆症骨折患者に対する再骨折予防のための診療支援システム (Fracture Liaison Service : FLS)^{496,1060}を発展させたプログラムとして位置づけられる。リエゾンとは「連絡係」と訳され、診療におけるコーディネーターの役割を意味する。その目的は、最初の脆弱性骨折への対応および骨折リスク評価と、新たな骨折の予防(二次予防)、また最初の脆弱性骨折の予防(一次予防)であり、サービスの提供対象は大腿骨近位部骨折例、その他の脆弱性骨折例、骨折リスクの高い例や転倒リスクの高い例、高齢者一般である。

CQ 骨粗鬆症リエゾンサービスを担うスタッフの資格制度にはどのようなものがあるか

「骨粗鬆症マネージャー」がある。日本骨粗鬆症学会では骨粗鬆症リエゾンサービスの普及を目的に、骨粗鬆症の診療支援サービスに関わる医療職を対象にした教育プログラムを策定し、普及・推進を図っている。この日本骨粗鬆症学会が定めた教育プログラムを受講し、学会認定の資格試験に合格することで学会認定の骨粗鬆症マネージャー資格をえること

ができる。対象者は学会が定める国家資格を有する職種で、病院・診療所・介護サービス施設／事業所・薬局・臨床検査センター・自治体・保健所・教育機関などに所属し、実際に医療・保健・教育活動に従事する者とされている。骨粗鬆症マネージャー・リエゾンコースの内容は骨粗鬆症の総論から診断・治療にわたる、基本的な内容を中心としたコアカリキュラムで、骨粗鬆症診療支援に従事する者にとって必要な知識の習得と、疾病管理に関する認識を共有することを目的としている。

CQ 海外でおこなわれた骨折予防リエゾンサービス(FLS)でどのような結果が得られているか

すでに英国、オーストラリア、カナダではこのようなサービスが実施され(図31)、多職種連携による骨折抑制を推進するコーディネーターの活動によって、骨折後の治療率が向上することで死亡率、再骨折発生率が低下し¹⁰⁶¹⁻¹⁰⁶⁴、トータルでは医療費の削減につながる可能性が報告されている^{1061,1065-1068}(表60)。ただし、国ごとの医療システム、保険システムの違いにより、行われているFLSの内容はかなり異なっていることには注意すべきである。FLSとしてある程度統一した目標、基準を定めるために、国際骨粗鬆症財団では、Capture the Fracture事業の中での、自己評価を行うためのツール Best Practice Framework¹⁰⁶⁹を作成し、施設ごとの自己評価によ

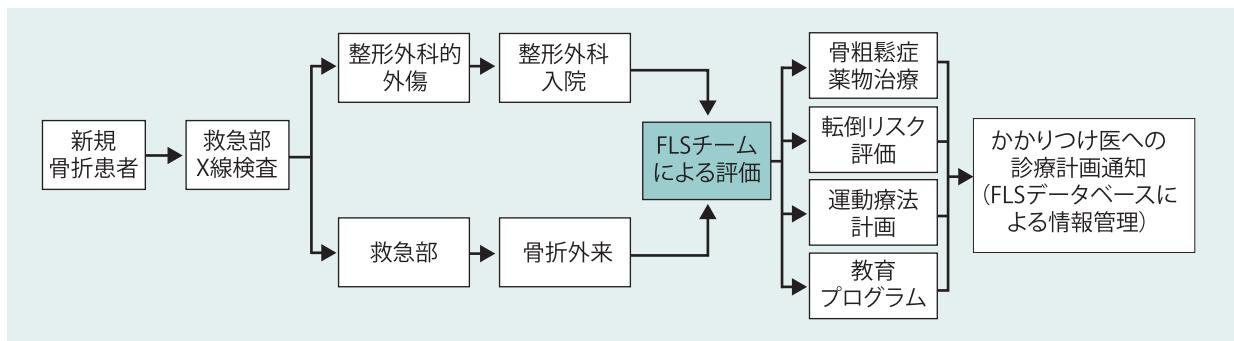


図31 英国におけるFLSのとりくみ

表61 骨折予防リエゾンサービスの有用性についての臨床試験の例

効果	文献	例数 (FLS/ 非 FLS)	成績	エビデンス レベル
治療開始率	1061	11096/ —	FLS 治療開始率 88 ~ 96%, 非 FLS 患者の推計治療開始率 15 ~ 38%	IV
骨折率	1062	1412/1910	50 歳以上の非椎体骨折患者での再骨折ハザード比 0.44 (0.25 ~ 0.79)	III
	1063	240/220	50 歳以上の非外傷性骨折患者の、骨折後 2 年間の骨折率 FLS 群 5.1% vs 非 FLS 群 16.4 %	III
	1064	246/157	50 歳以上の非外傷性骨折患者の、骨折後 2 年間の骨折率 FLS 群 4.1% vs 非 FLS 群 19.6 %	III
治療継続率	1065	240/220	50 歳以上の非外傷性骨折患者の、骨折後 2 年間の治療継続率 FLS 群 81.3% vs 非 FLS 群 54.1%	III
死亡率	1062	1412/1910	50 歳以上の非椎体骨折患者で、2 年間で FLS による死亡ハザード比 0.65 (0.53 ~ 0.79)	III
費用対効果	1067	110/110	RCT で 100 例あたり 260,000 カナダドルの節約	II

る到達度をウェブサイト上で公開している (<http://capturethefracture.org/best-practice-framework>)。

CQ わが国の骨粗鬆症リエゾンサービスがめざす業務と期待されるアウトカムとは何か

骨粗鬆症リエゾンサービスの業務が展開される場面は大きく分けて 3 つある (図 32)。第 1 が地域・社会部門である。骨粗鬆症に関する社会啓発活動、骨検診活動が中心的業務となる。第 2 が診療所を中心として主に外来・居宅患者を扱う診療所部門である。診療所部門の業務は、①患者教育、②非骨折患者の骨折一次予防にむけたリスク評価、③既発骨折患者の連携施設との情報共有、④骨折一次・二次予防のに向けた治療継続のための医療情報管理である。また、居宅患者のためのリハビリテーション・介護支援も業務の一環をなす。第 3 が病院を中心として、入院患者を中心扱う病院部門である。病院部門では主に骨折患者ならびに骨折高リスク患者における情報収集にはじまり、患者教育・手術などの初期治療ならびに回復期治療の一部をになう。さらに骨折の一次・二次予防にむけた外来治療・リハビリテーションのための病診連携業務をおこなう。

期待されるアウトカムとしては、地域・社会としては骨検診受診率の向上があげられる。診療所部門としては、治療継続率の向上と骨折発生率の低下があげられる。さらに定量的評価による QOL・ADL の向上が求められる。病院部門では、入院患者での骨折リスク評価率の向上と、外来・他施設との円滑な

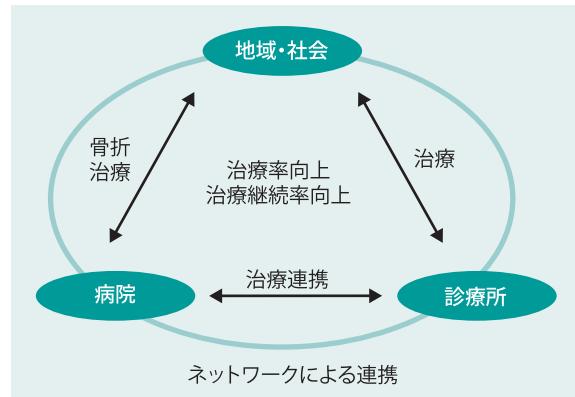


図 32 骨粗鬆症ネットワーク

連携による在院日数の短縮ならびに逆紹介率の上昇が期待される。さらに、連携機能の強化は治療継続率の向上と再骨折率の低下につながることが期待される。

まとめ

骨粗鬆症リエゾンサービスは、健診から保険診療、介護まできめ細かに国民の福祉にとりくむわが国ならではの包括的診療支援システムである。骨粗鬆症患者は、予防、診断、治療、リハビリテーション、介護まで、複数の施設、部門を経時に利用することが多い。そのためリエゾンサービスによりスタッフ間、施設間での情報共有を円滑に行うことが、とりわけ有効であると考えられる。

骨粗鬆症における医師主導型臨床研究：A-TOP 研究会

CQ 臨床研究にはどのようなものがあるか（治験の第Ⅰ～Ⅲ相から医師主導型まで）

臨床研究とは、医療における疾病的予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される、ヒトを対象とした医学研究を指す¹⁰⁷⁰⁾。臨床研究は観察研究と介入研究に大別され、後者のうち、医薬品や医療機器の製造販売に関する薬事法上の承認取得を目的として実施されるものが治験である。治験のほとんどは製薬企業により行われているが、薬事法上は医師主導治験も可能であり、これにより承認取得した医薬品も一件ある（メトレープチン皮下注用 11.25mg）。一方、臨床医を中心となってよりよい治療のためのエビデンスを取得する目的で実施される臨床研究が医師主導型臨床研究である。

治験と医師主導型臨床研究の大きな違いは法規制である。前者には Good Clinical Practice (GCP, 平成9年3月27日厚生省令第28号, 1997) が、後者には臨床研究に関する倫理指針が適用される¹⁰⁷⁰⁾。GCPは、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）で国際的に合意された臨床試験実施に関する基準である。臨床研究のデータの質がしばしば問題になるが、GCPの要求するデータの品質管理・保証の水準は、倫理指針に比べてずっと高い。

治験は、（通常健常人における）安全性や体内薬物動態を確認する第Ⅰ相試験、薬物の有効性と安全性を探索的に評価し、用量反応関係などを明らかにする第Ⅱ相試験、有効性を検証する第Ⅲ相試験に区別される。さらに、市販後の安全性監視・適正使用推進のために、製薬企業には医薬品リスク管理計画を策定し、市販直後調査、（特定）使用成績調査、製造販売後臨床試験などを実施することが義務付けられている（平成16年12月20日厚生労働省令第171号、2004）。

CQ 医師主導型臨床研究とは何か

実地医療の場では、企業治験では得られない安全性や有効性に関するエビデンスも必要となる。例えば、ステロイド性骨粗鬆症や男性骨粗鬆症など特殊

疾患集団における有効性・安全性、治験の対象とはならない複雑な背景を有する患者への一般化の可能性、併用療法の有効性・安全性、（プラセボではなく）既存の標準治療との比較、骨折発生などの真のエンドポイントへの効果、頸骨壊死などまれな有害事象との因果関係などである。これらのエビデンスを蓄積し、治療成績を向上させるため、学会や医師グループが中心となった臨床研究、すなわち医師主導型臨床研究を通じたエビデンスの構築が試みられている。

医師主導型臨床研究を実施する際には、研究の倫理性の確保（ヘルシンキ宣言の順守、倫理審査委員会の審議、個人情報保護法への対応）¹⁰⁷⁰⁾、科学的に妥当な研究デザインと統計解析、研究計画の登録と公開、データの品質管理・保証、利益相反マネジメントなどが必要となる¹⁰⁷¹⁾。欧米の大学や研究機関には、臨床研究・疫学研究を支援する組織としてデータセンターが常設されており、生物統計家が研究計画段階から参画することが一般的である。これは科学的方法論の一部として、生物統計学および品質管理・保証（モニタリング、データマネジメント、監査など）が重視されているためである。

CQ 利益相反マネジメントとは何か

利益相反はわが国の国家戦略である産学連携により必然的に生じる問題である。産学連携のあり方として、企業との共同研究・受託研究、知的財産の移転、コンサルテーションなどがある。これらの活動に伴う経済的利益と研究者としての責任は、しばしば相反する。例えば、データの改ざん、特定企業の優遇、研究の不適切な継続などを、第三者に懸念させるかもしれない。一方で、産学連携や知財の移転を通じて研究成果を社会に還元するという観点からは、利益相反は必ずしも害であるとはいえない。臨床研究に関する倫理指針における利益相反マネジメントの考え方は、2002年に文部科学省のワーキング・グループによりまとめられた「利益相反ワーキング・グループ報告書」¹⁰⁷²⁾に従っている。その基本的な考え方は、大学（または研究者の所属機関）には利益相反委員会を設置し、利益相反マネジメントを行う責任があ

表 62 A-TOP 研究会の運営方式

	組織	資金	契約	利益相反	統計解析	データ管理	データ開示
臨床研究の例	大学中心 製薬企業がサポート	奨学寄附金	なし	主論文にのみ記載	企業の労務提供	データセンターなし	拒否
A-TOP 研究会	9種の団体、企業、研究者、委員会が共同して運営*	公益財団への寄付→委受託研究費	あり	全ての論文に記載	大学で実施 相互レビュー・ダブルプログラミングを用いて品質管理	施設におけるデータの品質管理はSMOが担当。中央のデータ管理はデータセンターが担当	要請があれば開示可能。二次利用も可能

*日本骨粗鬆症学会、A-TOP 研究会実行委員会、公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター（運営・資金管理）、NPO 法人日本臨床研究支援ユニット（データセンター）、試験施設支援機関（SMO）、検査受託企業・生物統計家（東京大学・京都大学所属）、倫理委員会・監査委員会

る、というものである。「利益相反ワーキング・グループ報告書」では、法令違反と対比して整理されている。研究者の立場で考えると、所属機関の利益相反ポリシーや規定に従って、経済的な利益関係を利益相反委員会に報告し、研究計画の審査を受けなければなければならない。

医師主導型臨床研究では医師と製薬企業の関係性がしばしば問題になる。前述した生物統計家の参画は、中立的な立場でデータを解析するためにも必須である。また、日本製薬工業協会の「製薬企業による臨床研究支援の在り方に関する基本的考え方（案）」では、製薬企業による医師主導型臨床研究の支援は、奨学寄附金ではなく契約により実施すべきとしており、労務提供についてもデータ解析業務など中立性に疑念を抱かせるような行為は禁止されている。

CQ A-TOP 研究会とはなにか

Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) 研究会（骨粗鬆症至適療法研究会）は、日本骨粗鬆症学会の下部組織として2000年に設置された、医師が主体となって運営する任意団体である^{1073,1074}。2002年より、日本人の実地医療に求められるエビデンスの構築を目標として、新規椎体骨折の判定基準や新規骨折の危険因子の探索を行うとともに^{1075,1076}、大規模臨床試験である Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) を実施している¹⁰⁷⁶。A-TOP 研究会は9種の団体、企業、研究者、委員会が共同して運営されており、データの品質管理・保証や資金の透明性確保のためにさまざまな工夫が採用されている（表 62）。

現在までに登録終了した試験としてJOINT-02、JOINT-03、JOINT-04がある。JOINT-02には、2004年から2006年にかけて2164例が登録され、アンドロネートに活性型ビタミンD₃を併用投与すること

で、アンドロネート単独投与よりも複数個あるいは変形の強い既存椎体骨折を有する骨粗鬆症患者において椎体骨折を抑制することが示された^{344,1077}。さらに、血中25(OH)Dが低い、年齢が高い、既存椎体骨折を有するなどがQOL維持の困難さと関連を持つことが明らかとなつた¹⁰⁷⁸。JOINT-03はリセドロネート単独治療に対するビタミンK₂との併用治療の椎体・非椎体骨折抑制効果の検証を目的として実施された試験であり、既に1984例が登録され、現在統計解析が進行中である¹⁰⁷⁹。JOINT-04は3500例を目標症例数としたミノドロン酸とラロキシフェンの比較試験であり、両者の効果や有害事象の相対的な特徴を明らかとすることで、各々の薬物のわが国における位置づけを明確にすることが期待される。

JOINT-02からJOINT-04までに延べ850ほどの医療機関が参加しており、全国各地の医療機関から精力的に症例登録がなされている。さらに、JOINTに加えて2006年から基礎的な診療情報に関するエビデンスの収集を目的とした疫学研究 Japanese Osteoporosis Basic database (JOB) が新たに開始された。このようにA-TOP研究会は、臨床試験と疫学研究を両輪として、診断・治療の機軸となるエビデンスを構築し、診断方法および治療方法の改善を通じて骨粗鬆症患者への成果還元を目指している。

骨粗鬆症の検診・予防・治療におけるコストと医療経済

CQ 医療経済評価とは何か

医療経済評価とは、医療技術によって得られる効果を発生した費用とともに考慮した上で、その費用対効果や財政的影響を定量的・科学的に評価することである。医療費膨張の問題に直面する近年、費用対効果の視点が非常に重要となっており、欧米諸国では骨粗鬆症の検診・予防・治療に関する医療経済評価が数多く実施され、診療上あるいは医療政策上の意思決定に活用されている。

費用効用分析 (cost-utility analysis : CUA) は代表的手法の1つであり、複数の治療法について費用と効果を比較し、その効率性を評価する。効果の指標には、生存期間をQOL値 (0 (死亡の状態) から1 (完全な健康状態) の範囲をとるQOLスコア) で重み付けした質調整生存年 (quality-adjusted life year : QALY) を用いる: $QALY = \text{生存年数} \times \text{QOL値}$ 。CUAでは、費用対効果の評価指標として増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) を推定する。ICERは介入群と対照群との費用の差をQALYの差で割ったものであり、1QALY (完全に健康な状態での1年間の生存) を追加的に得るために必要な追加費用を意味する。推計されたICERは社会的な許容ライン (willingness to pay: WTP) と比較され、これを下回る場合、介入は費用対効果に優れると判断される。なお、WTPの値にコンセンサスはないが、米国では\$50,000/QALY、英国では£20,000～30,000/QALYが参考値とされる。骨粗鬆症領域のCUAの多くが、マルコフモデルなどの数理モデルを援用したシミュレーション分析である。モデルに基づくCUAでは、さまざまな年齢・BMD・危険因子をもつ仮想コホートの設定や治療に伴う費用と効果、治療期間、休薬後の残留効果、コンプライアンスの程度などの治療条件を人工的に設計することができる。また、臨床研究をはじめさまざまな情報源から得られるデータをパラメータ推定値として用いることによって、長期的な患者の予後をシミュレーションし、臨床研究の追跡期間を超えた時間枠におけるICERを推計することが可能である。

CQ 骨粗鬆症の検診と予防の費用対効果は

● 初発骨折予防のための検診・治療

50歳以降の女性に対して骨密度検診を実施し高リスク者に対する薬物治療を開始する方針は費用対効果に優れるとの報告がある¹⁰⁸⁰⁻¹⁰⁸³。また、事前スクリーニングとして QUS やリスク推定ツールを援用する場合の費用対効果もほぼ同等とされるが、どの方針が優れるかは対象年齢によって異なる^{1081,1082}。また、検診後の治療に後発品使用を想定すると年間薬剤費が\$200を下回る場合、費用節減効果が期待される¹⁰⁸³。一方で、40～64歳では身体的活動を促進するプログラムが最も費用効果的であり、骨密度検診に基づき治療を行う方針は65～75歳以降が妥当とする報告もある¹⁰⁸⁴⁻¹⁰⁸⁶。なお、65～75歳での検診・治療はWTPが\$75,000/QALY程度まで許容されることが費用効果的となる条件であり^{1085,1086}、75歳以降のICERは\$50,000/QALY以下となることが示されている¹⁰⁸⁶。高齢男性に対する検診・治療は、①65歳以上で既存骨折がある場合、②80歳以上で既存骨折がない場合に費用効果的と報告されている¹⁰⁸⁷。

● 二次骨折予防のための介入

二次骨折予防については、複数の事例が費用節減効果を報告している。例えば、骨折受傷者に対するリーフレット配布、カウンセリングなど治療促進の取り組みは通常の方法と比べて効果が高く費用節減的であった¹⁰⁸⁸⁻¹⁰⁹⁰。また、骨折リエゾンサービスのもとで評価・治療にかかる費用が発生する一方、1,000人当たり18件の二次骨折を回避し、全体で約£21,000の費用節減効果が期待できる¹⁰⁶¹。また、米国の分析は、1万人あたり153件の二次骨折回避により、37.43 QALYの増分効果、および\$66,879の費用節減を推計している¹⁰⁶⁶。

CQ 骨粗鬆症の治療の費用対効果は

● 治療開始条件と費用対効果

ビスホスホネート薬 (BP) による治療の費用対効果について、同一モデルでさまざまな国の設定条件のもとで分析した事例は、①既存椎体骨折を有する

閉経後女性に対する治療は費用対効果に優れること、②既存骨折がない場合、各国の疫学特性などの条件により費用対効果の結論は変化することを示している^{1091,1092}。費用対効果の観点から好ましい薬物治療の開始基準を7カ国の設定で分析した事例によると、BP治療のICERがWTP(=GDP×2)以下となるための患者の大腿骨近位部骨折10年確率は、5.6%(日本)～14.7%(スペイン)と推定され、各国の乖離要因としてWTPや骨折関連費用、介入費用の違いなどを挙げている¹⁰⁹³。同様の検討では、大腿骨近位部骨折の10年確率が3%程度に達する場合、BP治療は費用効果的となり、性別・人種により変化する傾向が示唆される¹⁰⁹⁴。また、ICERが一般的な許容ラインを満たすための患者の主要骨折の10年確率は約13～15%以上と報告されている^{1095,1096}。BP治療の費用対効果を異なる年齢、健康状態の組み合わせで検討した結果、ICERは①健康状態の低下とともに上昇し、②加齢にともない低下する一方、80歳以降上昇する傾向を示すが、すべてのケースで\$50,000/QALY以下であり、年齢・健康状態に関係なく骨粗鬆症患者に対する治療は費用効果的であると報告している¹⁰⁹⁷。また、異なる骨折リスクと乳癌リスクの組み合わせごとにラロキシフェン(RLX)治療の費用対効果を検討した事例では、介入基準外の比較的若い閉経後女性でも、RLX治療が費用効果的となるリスクの組み合わせ条件が示されており、治療の開始判断における包括的なリスク評価を推奨している¹⁰⁹⁸。

● さまざまな治療法の費用対効果

BPやSERMの医療経済評価はこれまでに数多く実施されている。また、複数の治療法間で費用対効果の観点から比較を行った事例も存在し、比較的低い年齢層ではSERMが費用効果的であり、高齢者層ではBPが費用対効果に優れると報告している¹⁰⁹⁹⁻¹¹⁰²。ホルモン補充療法(HRT)は更年期症状の有無など、ある特定の患者集団において費用効果的に利用できると考えられるが、第一選択薬としての利用を推奨するものではない^{1103,1104}。ビタミンK₂薬の費用対効果については現状では不確実性が大きく、とりわけ大腿骨近位部骨折の予防効果の仮定に依存することから、さらなる臨床研究が必要とされている^{590,1105,1106}。テリパラチド(TPTD)とアレンドロネート(ALN)との比較分析では、治療終了後15年間の効果継続を仮定する場合でもALNの方が費用対効果に優れる。なお、ALN単独治療と比較したTPTDとALNによる逐次治療のICERは\$156,500/QALYと

推定されているが、薬剤費の低下や治療期間の短縮、重症例に限定するなど、費用対効果の観点から許容できる条件が示されている⁸²⁰。バゼドキシフェン(BZA)とRLXとの比較では、効果および費用はほぼ同等であった^{713,714,1107}。不確実性が残されるが、高リスク集団における骨折抑制効果の改善を仮定する場合、BZAのほうが好ましい結果となる^{713,714,1107}。ゾレドロン酸(ZDA)の分析事例によると50～80歳の女性患者において、ALNの後発品を除くBPに対してZDAが優位である。またALNの後発品との比較においても患者のコンプライアンスを考慮に入れた場合、ZDAが費用効果的に利用できるケースもある¹¹⁰⁸。デノスマブ治療は経口BPに比べて費用効果的とされ^{1109,1110}、ALN後発品と比較したICERが£30,000/QALY以下となる主要骨折の10年確率は約32%以上であり、高リスクかつALNが服用できない集団において費用効果的に利用できることが報告されている¹¹¹¹。一方、安全性や服薬順守に関するデータの蓄積、効果に関する直接比較のエビデンスの必要性が指摘されている^{1109,1110}。

CQ わが国における報告は

わが国での分析はきわめて限定期であるが以下の報告がある。50歳女性を対象とした骨粗鬆症検診・治療の方針に関する費用対効果を検討した事例は、検診で骨粗鬆症と診断された患者に限定してHRTを実施する方針は無介入と比較して費用対効果に優れると報告している¹¹¹²。別の事例は、検診およびBPによる治療方針の費用対効果を検討しており、WTPが\$100,000/QALYのもとで、70歳以上で過去2年間に椎体骨折の既往がある女性を対象に検診を行い、骨粗鬆症患者に対して治療を行う方針は費用効果的とされるが、椎体骨折の既往がない女性に対する検診・治療は85歳以上であっても費用対効果に劣ると報告している¹¹¹³。近年の事例は、骨量減少例に対するBPによる初発骨折予防治療の費用対効果をさまざまな患者条件のもと評価しており、年齢、BMD、骨折危険因子数に基づき、よりリスクの高い集団を対象とした治療を推奨している。なお、予防的治療のICERがWTP(=\$50,000/QALY)以下となるための患者の大腿骨近位部骨折と臨床椎体骨折の10年確率の合計値を約26.2%以上と推計している¹¹¹⁴。

FRAX® を利用する上での留意点

CQ FRAX とは (40 ページ参照)

CQ FRAX の妥当性は

FRAX は世界の複数のコホートに関するメタ解析の結果から作成され、作成に加わらなかった世界のコホートを使って検証された¹⁴⁶⁾。さらに、国別の FRAX の妥当性について、わが国¹¹¹⁵⁾を含む多くの国で、その国の疫学集団を使って検証され、FRAX の確率と実際の骨折発生率に差がないことが報告されている^{1115,1116)}。肥満者において FRAX が使えるかどうかについての検討が行われ、閉経後の肥満女性 (BMI ≥ 30) にえおいても FRAX は骨折発生率を予測し、特に骨密度を加えた FRAX が有効であった¹¹¹⁷⁾。このように、FRAX は多くの集団を使って結果に一貫性が認められている。

一方、他の予測式との比較も行われ、FRAX より少ない危険因子で、FRAX と同程度に骨折を予測することができる^{1118,1119)}、男性においては疾患、薬物などを追加する方が予測力に優れているなどの報告がある¹¹²⁰⁾。しかし、これらはある特定のコホートにおける結果であり、他の集団で同じ結果が得られるかどうかについての検証が必要である。

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版」の治療開始基準に FRAX は含まれている。75 歳未満で、骨量減少 (YAM の 70 ~ 80%) があり、かつ FRAX の 10 年間の主要骨粗鬆症性骨折確率 15% 以上であれば、治療開始の基準として加えられた。しかし、FRAX の AUC (area under curve) は、大腿骨近位部骨折は 0.8 で高いものの、骨粗鬆症性骨折に関しては 0.6 程度¹⁴⁶⁾であり、予測能には限界がある。

CQ FRAX をどう解釈するか¹¹²¹⁾

臨床の場で日常的に骨折評価ツールを使うためには、簡便性が求められる。一方、危険因子を多く入れるほど、細かな情報を入れるほど、予測力は高まるので、簡便性と予測力向上のバランスが重要である。FRAX は、簡便性も考慮して、年齢、体重、身長、骨密度は定量的な数字を入力し、それ以外の危険因子は有り無しで入力される。したがって、有りなし

で入力された危険因子については、その危険因子がある場合の平均的リスクが計算される。しかし、実際は、それぞれの危険因子の量が多いほどリスクは高くなり、個人の骨折リスクを評価するときには量を考えて解釈する必要がある。

● 骨折歴

既存椎体骨折の数が多いほど、椎体変形が強いほど、骨折リスクは高まる。骨折部位では、椎体、上腕近位、大腿骨近位部骨折の既往があると、それ以外の部位に比べ骨折リスクは高い。これらの部位の骨折歴がある場合、実際の骨折リスクは FRAX で求められた平均的な骨折確率よりも高いと解釈したほうがよい。

● アルコール摂取、喫煙

FRAX では、アルコール 1 日 3 単位以上の飲酒者は飲酒ありと入力する。FRAX 作成のためのコホートのメタ解析結果では、アルコール 3 単位以上では、アルコール量が多いほど骨折リスクは高かった。したがって、アルコール 3 単位以上の飲酒者の平均的な量より多く飲む人では、実際の骨折リスクは FRAX の骨折確率よりも高くなる。なお、FRAX におけるアルコール 1 単位は 8 ~ 12g である。

喫煙に関しては、喫煙量が増加すると骨折リスクは高くなるが、寿命は短くなるので、骨折発生率と寿命から推計される FRAX の確率には影響は少ないと考えられる。

● 骨折家族歴

骨折の家族歴のなかで親の大腿骨近位部骨折歴は最も強い危険因子であるが、その他の部位や兄弟の骨折歴も骨折リスクを上昇させる。親に大腿骨近位部以外の部位の骨折がある場合、兄弟姉妹に骨折歴がある場合に、FRAX の数値より骨折リスクは高くなる。

● ステロイド薬使用

ステロイド薬の使用量によって FRAX の確率を補

正するガイダンスが発表されている¹¹²²⁾。プレドニゾロン換算で2.5～7.5mg/日では、FRAXの主要骨粗鬆症性骨折確率をそのまま使ってよい。2.5mg/日未満では年齢に依存して確率は20%低下するが、7.5mg/日以上では、求められた確率より約15%高い。

● 関節リウマチ

FRAX作成のためのメタ解析に使われた疫学コホートにおける関節リウマチの有病率は4%で、一般の集団の1～2%に比べて高く、関節リウマチの中に他の関節疾患が含まれている可能性がある。関節リウマチ患者でのFRAXによる骨折確率は過小評価しているかもしれない。

● 続発性骨粗鬆症（以下のCQを参照）

CQ 2型糖尿病においてFRAXをどう解釈するか

2型糖尿病患者では骨密度は高くても骨折リスクが高いことがメタアナリシスなどで認められているが、FRAXには危険因子として考慮されていない。

2型糖尿病において、米国の3つの前向きコホート研究の男女約17,000人を対象にした調査では、糖尿病、非糖尿病とともに、FRAXの確率は実際の骨折発生率と関連していた。しかし、同じFRAXの確率を示していても、糖尿病は非糖尿病に比べて実際の骨折発生率は高かった¹¹²³⁾。FRAXの危険因子や骨折確率を補正しても、糖尿病において主要骨粗鬆症性骨折リスクは1.6倍であるとする報告もある¹¹²⁴⁾。

糖尿病患者の場合は薬物治療を開始するFRAXの骨折確率の閾値を、例えば20%から18%へ少し下げる方法も、1つの解決案として報告されている¹¹²⁵⁾。

CQ FRAXに取り入れられていない危険因子をどう考慮するか

● 転倒

転倒は骨折の重要な誘因であるが、FRAX作成に加わったコホートでは転倒の情報の取り方が標準化されていなかったため、FRAXには取り入れられなかった。今のところFRAXの値を補正するだけのデータはないが、よく転倒する人はFRAXの値より骨折リスクが高いと解釈してよい。

● 腰椎骨密度

FRAXには大腿骨頸部骨密度が使われているが、腰椎骨密度と大腿骨頸部骨密度に解離があった場合にどの程度の確率の差があるかが検討された。両部位の骨密度のTスコアが1違うと、FRAXの確率は10%程度違いがある。両部位の骨密度の違いを考慮したFRAXの簡単な補正式が報告されている¹¹²⁶⁾。

● 骨代謝マーカー

骨代謝マーカーは種々のアッセイ方法があること、骨折リスクとの関係が必ずしも一貫していないことから、FRAXに取り入れられなかつた。今のところ補正をするに十分なデータは得られていないが、今後データの集積によって骨代謝マーカーの骨折リスク評価における役割が明確になるであろう。

● 続発性骨粗鬆症

FRAXの危険因子に取り入れられていない続発性骨粗鬆症の多くは、骨密度を介して骨折リスクを上昇させると考えられていた。しかし、2型糖尿病やCOPDは骨密度を介さず骨折リスクに影響を与えていることが報告され、これらの疾患についてFRAXの骨折確率は過小評価していることになる。

まとめ

FRAXは世界の複数のコホートのメタ解析の結果から作成され、作成に加わらなかつた世界のコホートを使って検証された。さらに、国別のFRAXはその国の疫学コホートによって妥当性が認められている。ツールは簡便に利用できることが望まれる一方で、予測力の高さも求められる。FRAXは両者のバランスを考え、危険因子は世界の前向きコホートで共通に認められた危険因子に絞られ、一部の危険因子は定量的数字を入力し、他の危険因子は定性的に入力する形になっている。そのため、個別の症例では、リスクに差を生じる可能性がある。ツールに求められる簡便性と予測の正確さの両立は難しく、FRAXから得られる確率は目安であり、個々の症例に応じて解釈を加えることが望ましい。

付 表

付表1 日本人における骨密度のカットオフ値 (g/cm²) ^(注1) (文献5より引用)

女性

部位	機種	骨密度 (YAM ± SD)	YAMの80%に相当する骨密度値	骨粗鬆症のカットオフ値 ^(注2)
腰椎 (L1～L4)	QDR*	0.989 ± 0.112	0.791	0.709
	DPX*	1.152 ± 0.139	0.922	0.805
	DCS-900*	1.020 ± 0.116	0.816	0.73
腰椎 (L2～L4)	QDR	1.011 ± 0.119	0.809	0.708
	DPX	1.192 ± 0.146	0.954	0.834
	DCS-900*	1.066 ± 0.126	0.853	0.751
	XR	1.040 ± 0.136	0.832	0.728
	1X	1.084 ± 0.129	0.867	0.758
大腿骨頸部	QDR*	0.790 ± 0.090	0.632	0.565
	DPX*	0.939 ± 0.114	0.751	0.654
	DCS-900*	0.961 ± 0.114	0.769	0.676
Total hip (全大腿骨近位部)	QDR*	0.875 ± 0.100	0.7	0.625
	DPX*	0.961 ± 0.130	0.769	0.636
	DCS-900*	0.960 ± 0.114	0.768	0.675
橈骨	DCS-600	0.646 ± 0.052	0.517	0.452
	XCT-960 ^(注3)	405.36 ± 61.68	324.29	283.75
	pDXA	0.753 ± 0.066	0.602	0.527
	DTX-200	0.476 ± 0.054	0.381	0.333
第二中手骨	CXD ^(注4)	2.741 ± 0.232	2.193	1.919
	DIP ^(注4)	2.864 ± 0.247	2.291	2.005

男性

部位	機種	骨密度 (YAM ± SD)	YAMの80%に相当する骨密度値	骨粗鬆症のカットオフ値 ^(注2)
橈骨	DCS-600	0.772 ± 0.070	0.618	0.54
	DTX-200	0.571 ± 0.065	0.457	0.4
第二中手骨	DIP ^(注4)	2.984 ± 0.294	2.387	2.089

注1 1996年度改訂版診断基準のデータに2006年のデータ(*印で示す機種)を追加、変更した。

注2 脆弱性骨折のない場合のカットオフ値(YAMの70%または-2.5SD)を示す。

注3 XCT-960: mg/cm³

注4 CXD, DIP: mmAI

付表2 原発性骨粗鬆症診療で測定に健康保険が適用される骨代謝マーカー（文献6より引用）

	検体	マーカー名	略語	測定法	保険点数
骨吸収マーカー	血清	I型コラーゲン架橋 N- テロペプチド	NTX	EIA	160点
		I型コラーゲン架橋 C- テロペプチド	CTX	EIA, ECLIA	170点
		酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b	TRACP-5b	EIA	160点
	尿	デオキシピリジノリン	DPD	EIA, CLEIA	200点
		I型コラーゲン架橋 N- テロペプチド	NTX	EIA, CLEIA	160点
		I型コラーゲン架橋 C- テロペプチド	CTX	EIA	170点
骨形成マーカー	血清	骨型アルカリホスファターゼ	BAP	EIA, CLEIA	165点
		I型プロコラーゲン-N- プロペプチド	P1NP	RIA (intact P1NP)	168点
				ECLIA (total P1NP)	170点
骨マトリックス関連マーカー	血清	低カルボキシル化オステオカルシン	ucOC	ECLIA	167点

EIA: enzyme Immunoassay, ECLIA: electrochemiluminescent immunoassay (電気化学発光免疫測定法)

CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay (化学発光酵素免疫測定法), RIA: radioimmunoassay (放射性免疫測定法)

DPD, NTX, CTX, ucOC は CKD ステージ 3 以上の腎機能障害の影響を受ける。

付表3 骨代謝マーカーの基準値、カットオフ値、異常高値（文献6より引用）

項目	基準値	測定法	カットオフ値		異常高値			最小有意変化(%)
			骨量減少	骨折	閉経前	閉経後	男性	
尿 DPD	2.8~7.6 ^{#1} nmol/mmol·Cr	EIA	5.9	7.6	7.6 <	13.1 <	5.6 <	23.5
尿 NTX	9.3~54.3 ^{#1} nmolBCE/mmol·Cr	EIA	35.3	54.3	54.3 <	89.0 <	66.2 <	27.3
尿 CTX	40.3~301.4 ^{#1} µg/mmol·Cr	EIA	184.1	301.4	301.4 <	508.5 <	299.0 <	23.5
血清 BAP	2.9~14.5 ^{#2} µg/L	CLEIA	—	—	14.5 <	22.6 <	20.9 <	9
	7.9~29.0 ^{#2} U/L	EIA	21.1	29.0	29.0 <	75.7 <	44.0 <	—
血清 P1NP	14.9~68.8 ^{#1} µg/L	RIA	—	—	64.7 <	79.1 <	66.8 <	12.1
	16.8~70.1 ^{#2} µg/L	ECLIA	—	—	—	—	—	27.1
血清 NTX	7.5~16.5 ^{#3} nmolBCE/L	EIA	13.6	16.5	16.5 <	24.0 <	17.7 <	16.3
血清 CTX	0.100~0.653 ^{#1} ng/mL	EIA	—	0.653	0.653 <	1.030 <	0.845 <	23.2
血清 TRACP-5b	120~420 ^{#2} mU/dL	EIA	309	420	420 <	760 <	590 <	12.4
血清 ucOC	3.94 ^{#2,4} ng/mL	ECLIA	—	4.5	—	—	—	32.2

#1: 30~44歳の閉経前女性 #2: 添付文書資料より #3: 40~44歳の閉経前女性 #4: 基準値としては設定されておらず、カットオフ値4.5ng/mLが用いられている。

骨量減少カットオフ値：閉経前女性平均+1.0SDに相当

骨折カットオフ値：閉経前女性+1.96SDに相当

異常高値：原発性骨粗鬆症以外の骨疾患も考慮する

(注) 最小有意変化：有意な変化があったと判断するのに必要な最小の変化

付表4 カルシウム自己チェック表

		0点	0.5点	1点	2点	4点	点数
1	牛乳を毎日どのくらい飲みますか?	ほとんど飲まない	月1~2回	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	
2	ヨーグルトをよく食べますか?	ほとんど食べない	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	ほとんど毎日2個	
3	チーズ等の乳製品やスキムミルクをよく食べますか?	ほとんど食べない	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
4	大豆、納豆など豆類をよく食べますか?	ほとんど食べない	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
5	豆腐、がんも、厚揚げなど大豆製品をよく食べますか?	ほとんど食べない	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
6	ほうれん草、小松菜、チンゲン菜などの青菜をよく食べますか?	ほとんど食べない	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
7	海藻類をよく食べますか?	ほとんど食べない	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日		
8	シシャモ、丸干しいわしななど骨ごと食べられる魚を食べますか?	ほとんど食べない	月1~2回	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	
9	しらす干し、干し海老など小魚類を食べますか?	ほとんど食べない	週1~2回	週3~4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
10	朝食、昼食、夕食と1日に3食を食べますか?		1日1~2食		欠食が多い	きちんと3食	

合計点数	判定	コメント
20点以上	良い	1日に必要な800mg以上とれています。 このままバランスのとれた食事を続けましょう。
16~19点	少し足りない	1日に必要な800mgに少し足りません。 20点になるよう、もう少しカルシウムをとりましょう。
11~15点	足りない	1日に600mgしかとれていません。このままでは骨がもろくなってしまいます。あと5~10点増やして20点になるよう、毎日の食事を工夫しましょう。
8~10点	かなり足りない	必要な量の半分以下しかとれていません。カルシウムの多い食品を今の2倍とるようにしましょう。
0~7点	まったく足りない	カルシウムがほとんどとれていません。このままでは骨が折れやすくなつてとても危険です。食事をきちんと見直しましょう。

付表5 ビタミンKチェック表

簡易ビタミンK摂取調査表

納豆(1パック-50g)	①ほとんど食べない	②週1~3回	③週4~5回	④1日1回以上
野菜(1回の食事あたり)	①ほとんど食べない	②少し食べる	③普通に食べる	④たっぷり食べる

野菜の「普通に食べる」はきざんだ野菜を片手に1杯くらい、あるいは小鉢1杯くらいが目安

簡易ビタミンK摂取調査表の点数

納豆	① 0点	② 10点	③ 25点	④ 40点
野菜	① 0点	② 10点	③ 15点	④ 25点

合計点数が40点未満の場合には、ビタミンK摂取不足が予想される。血清のucOCの測定を行うことも勧められる。

付表6 カルシウムを多く含む食品

食品	1回使用量(g)	カルシウム量(mg)
牛乳	200	220
スキムミルク	20	220
プロセスチーズ	20	126
ヨーグルト	100	120
干しあいび	5	355
ワカサギ	60	270
シシャモ	50	175
豆腐	75	90
納豆	50	45
小松菜	80	136
青梗菜	80	80

日本食品標準成分表 2010 より抜粋

付表7 ビタミンDを多く含む食品

食品	1回使用量(g)	ビタミンD(μg[IU])
きくらげ	1	4.4 [176]
サケ	60	19.2 [768]
うなぎのかば焼き	100	19.0 [760]
サンマ	60	11.4 [456]
ヒラメ	60	10.8 [432]
イサキ	60	9.0 [360]
タチウオ	60	8.4 [336]
カレイ	60	7.8 [312]
メカジキ	60	6.6 [264]
なまり節	30	6.3 [252]

日本食品標準成分表 2010 より抜粋

付表8 ビタミンKを多く含む食品

食品	1回使用量(g)	ビタミンK(μg)
卵	50	7
納豆	50	435
ほうれん草	80	216
小松菜	80	168
にら	50	90
ブロッコリー	50	80
サニーレタス	10	16
キャベツ	50	39
カットわかめ	1	16
のり	0.5	2

ビタミンKはこのほかに、植物油に含まれている。

日本食品標準成分表 2010 より抜粋

付表9 骨粗鬆症治療薬の有効性の評価一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	B	B	B	C
	リン酸水素カルシウム				
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン ^{#1}	A	A	A	A
	エストラジオール	A	B	B	C
活性型ビタミンD ₃ 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミンK ₂ 薬	メナテレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
	イバンドロン酸	A	A	B	C
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬 ^{#2}	エルカトニン	B	B	C	C
	サケカルシトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド（遺伝子組換え）	A	A	A	C
	テリパラチド酢酸塩	A	A	C	C
抗RANKL抗体薬	デノスマブ	A	A	A	A
その他	イプリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

#1：骨粗鬆症は保険適用外 #2：疼痛に関して鎮痛作用を有し、疼痛を改善する（A）

薬物に関する「有効性の評価（A, B, C）」

骨密度上昇効果

A：上昇効果がある

B：上昇するとの報告がある

C：上昇するとの報告はない

骨折発生抑制効果（椎体、非椎体、大腿骨近位部それぞれについて）

A：抑制する

B：抑制するとの報告がある

C：抑制するとの報告はない

※評価の基準については、vページ「ガイドライン作成手順」を参照のこと

骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表（2000 年度版）

日本骨代謝学会雑誌 第 18 卷 3 号（2001 年 1 月 20 日）改訂版

日本骨代謝学会 骨粗鬆症患者 QOL 評価検討委員会

新潟医療福祉大学	高橋 榮明（委員長）
東北大学大学院医学系研究科肢体不自由学分野	岩谷 力（副委員長）
大阪市立弘済院附属病院内科	揖場 和子
横浜市立大学医学部産婦人科	五來 逸雄
東京都老人総合研究所疫学部門	鈴木 隆雄
東京都多摩老人医療センター	林 泰史
埼玉県立大学保健医療福祉学部理学療法学科	藤繩 理
浜松医科大学整形外科	山崎 薫
新潟大学医学部整形外科	遠藤 直人（事務局）

QOL 評価質問表による調査の際の注意

- この質問表はご自身で食事をとることができ、そして室内または屋外を歩くことができる方を対象としています。ただし歩行に際して他の人の手助け（介助）や歩行補助具（杖、手押し車など）の要否は問いません。
- この質問表は **現状表**（回答者が記入）、**評価表**（回答者が記入）および **基本表**（医師または調査担当者が記入）から構成されます。
- 現状表** および **評価表** は原則として回答者ご自身でご記入ください。ただしご本人が直接記入することが難しい場合に は、ご家族の方または日頃お世話をなさっておられる方が、ご本人に各質問をお聞きになってご記入ください。
- 特別な指示のあるもの以外は全ての質問にお答えください。どうぞ、ご記入もれのないようお願いします。

骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表（2000 年度版）

この質問表はあなたの最近のお身体および生活の状態についてお聞きするものです。お答え頂きました内容について、あなたのプライバシーは守られます。

担当者からこの調査の目的と趣旨について十分に説明を受けて、回答にご同意がいただけましたら該当欄にご署名のうえ質問にお答えください。

回答日	平成____年____月____日	(該当のところは○でお囲みください)
1. お名前：	<u>_____</u> (ご署名ください)	
2. 性別：	男	・ 女
3. 生年月日：	明治 大正 昭和	年 月 日
4. 年齢：	_____歳	
5. 閉経	年齢_____歳	
未閉経 (男性は記入不要)		

現 状 表

6. 身長：現在 _____ cm
7. 体重：現在 _____ kg
(次の質問にあなたのお答えをお選びください。)
8. これまで罹った病気がありますか。当てはまるもの全てに○をつけてください。
- 1) 高血圧 2) 糖尿病 3) 脳卒中 4) 狹心症・心筋梗塞 5) 腎臓病 6) 胃切除 7) 卵巣摘出 8) 喘息
9) 慢性関節リウマチ 10) 変形性膝関節症 11) 変形性脊椎症 12) 脊柱管狭窄症 13) その他
9. これまでに骨粗鬆症と診断されたことがありますか。
- 1) ない 2) ある 「ある」の方にお聞きします。
- a. それはいくつの時でしたか。 (_____ 歳ころ)
- b. 治療を受けていますか。どちらか選んで○をつけてください。
- (1) 受けていない (2) 受けている 「受けている」の方にお聞きします。当てはまるごとに○をつけてください。
- ①食事でカルシウムを十分摂取している。 ②運動を規則的に入れている。
③薬物治療を受けている。 種類 _____, いつからですか _____ 年前から
10. これまでに次の部位の骨折をしたことがありますか。あれば当てはまるもの全てに○をつけて、その時の年齢をご記入ください。
- 1) 背骨 _____ 歳ころ 2) 大腿骨 _____ 歳ころ 3) 手首 _____ 歳ころ 4) その他 _____ 歳ころ (部位 _____)
11. 現在生活しているのはどこですか。
- 1) 自宅 ①一戸建て ②集合住宅 (マンションなど)
2) 施設 ①老健施設 ②特別養護老人ホーム ③養護老人ホーム ④有料老人ホーム ⑤その他
3) 病院
12. ご自宅におられる方にお聞きします。お独りでお住いでしょうか。同居でしょうか。
- 1) 独居 2) 同居者がいる：その場合、どなたと同居されていますか。当てはまる方全てに○をつけてください。
- ①配偶者 ②両親 ③配偶者の両親 ④子供 ⑤孫 ⑥子供や孫の配偶者 ⑦同胞 (兄弟・姉妹)
⑧親戚 ⑨友人 ⑩その他
- 3) 別居しているが近親者が近くに住んでいる。
13. 身の回りのこと (トイレ、入浴、着替え、歩行など) を手伝ってくれる方が必要ですか。
- 1) 必要ない 2) 時々必要 3) いつも必要
14. 必要と答えた方にお聞きします。身の回りのことを手伝ってくれる方はどなたですか。当てはまる方にいくつでも○をつけてください。
- ①配偶者 ②両親 ③配偶者の両親 ④子供 ⑤孫 ⑥子供や孫の配偶者 ⑦同胞 (兄弟・姉妹)
⑧親戚 ⑨友人 ⑩ヘルパーの方 ⑪介護職員 ⑫その他

評価表

(次の質問に、 どうぞ必ず回答をお選びください。)

《I. 痛み》

次の 5 つの質問はあなたの背中や腰の痛みについて先週の状態をお聞きします。

それぞれの質問で、当てはまる回答を 1 つ選び、○をつけてください。

1. 先週、何日くらい背中や腰に痛みがありましたか。

- 1) 全くなかった 2) 1週間に 1 日以下 3) 1週間に 2, 3 日 4) 1週間に 4~6 日 5) 毎日あった

2. 背中や腰に痛みがあった時、日中どのくらい続きましたか。

- 1) 痛みはなかった 2) 1~2 時間 3) 3~5 時間 4) 6~10 時間 5) 1 日中

3. 身体をじっとしている時、背中や腰の痛みはどの程度でしたか。

- 1) 全く痛みを感じなかった 2) 少し痛かった 3) 痛かった 4) ひどく痛かった 5) 我慢できないくらい痛かった

4. 身体を動かす時、背中や腰の痛みはどの程度でしたか。

- 1) 全く痛みを感じなかった 2) 少し痛かった 3) 痛かった 4) ひどく痛かった 5) 我慢できないくらい痛かった

5. 先週、背中や腰の痛みのために眠れないことがありましたか。

- 1) 1 回もなかった 2) 1 回あった 3) 2 回あった 4) 1 晩おきくらいに眠れなかった 5) ほとんど毎晩眠れなかった

《II. 日常生活動作についてお聞きします。》

A. 身の回りのこと

次の 4 つの質問は、現在あなたがご自身で身の回りのことをする時の状態についてお聞きします。それぞれの質問で、当てはまる回答を 1 つ選び、○をつけてください。

6. 服や着物の着替えは一人でできますか。

- 1) 容易にできる 2) 少し難しいができる 3) かなり難しいができる 4) 他の人の手助け（介助）が相当あればできる
5) 他の人の手助け（介助）がなければ全くできない

7. トイレに入って一人で用を足すことができますか。

- 1) 容易にできる 2) 少し難しいができる 3) かなり難しいができる 4) 他の人の手助け（介助）が相当あればできる
5) 全くできない

8. 用を足す時（大便をする）、普段は和式と洋式トイレのどちらをお使いですか。

- 1) 和式トイレ、洋式トイレのどちらでも使える 2) 和式トイレを使えるが、少し難しい
3) 和式トイレを使えず、洋式トイレしか使えない

9. お風呂に一人で入っていますか。

- 1) 一人で容易に入っている 2) 少し難しいが一人で入っている 3) かなり難しいが何とか一人で入っている
4) 他の人の手助け（介助）が相当あれば入れる 5) 他の人の手助け（介助）がなければ全くできない

B. 家事

次の 5 つの質問は現在あなたが日頃行っている家事についてお聞きしています。他にやってくれる人がいる場合は、ご自身ができるかどうかということでお答えください。それぞれの質問で、当てはまる回答を 1 つ選び、○をつけてください。

10. 自分で食事の支度ができますか。

- 1) 自分一人で容易にできる 2) 何とか自分一人でできる 3) 難しいが自分一人でできる
4) 他の人の手助け（介助）があればできる 5) 全く自分ではできない

11. 家の掃除ができますか。

- 1) 自分一人で容易にできる 2) 何とか自分一人でできる 3) 難しいが自分一人でできる
4) 他の人の手助け（介助）があればできる 5) 全く自分ではできない

12. 手を伸ばして頭の上の棚からものをとることができますか。

- 1) 容易にとれる 2) 何とかとれる 3) 難しいがとれる
4) 手は届くがとれない 5) 手があまり上げられずとれない

13. 日用品（食料品など）の買い物を一人でできますか。

- 1) 容易にできる 2) 何とかできる 3) 難しいができる
4) 手助け（介助）があればできる 5) 全くできない

14. 5kg くらいのもの（例：1升びん2本、あるいは2リットル入りのペットボトル2本）を10メートルくらい運べますか。
 1) 5kg くらいのもの（1升びん2本）を容易に運べる 2) 5kg くらいのもの（1升びん2本）をなんとか運べる
 3) 2.5kg くらいのもの（1升びん1本）なら容易に運べる 4) 2.5kg くらいのもの（1升びん1本）ならなんとか運べる
 5) 2.5kg のもの（1升びん1本）を運べない

C. 移動

次の7つの質問は現在のあなたの歩行や外出の状態についてお聞きします。ご自身が下記のことをできるかどうかお答えください。それぞれの質問で、当てはまる回答を1つ選び、○をつけてください。

15. 椅子（ソファを除きます）から立ち上がれますか。

- 1) 容易に立ち上がる 2) ものにつかまらずになんとか立ち上がる 3) ものにつかまれば一人で立ち上がる
 4) 少しの手助け（介助）があれば立ち上がる 5) 他の人の手助け（介助）があれば立ち上がる

16. 畳から立ち上がれますか。

- 1) 容易に立ち上がる 2) ものにつかまらずになんとか立ち上がる 3) ものにつかまれば一人で立ち上がる
 4) 少しの手助け（介助）があれば立ち上がる 5) 他の人の手助け（介助）があれば立ち上がる

17. 立った姿勢で膝を伸ばしたまま、前屈して手を床につけられますか。

- 1) 容易に手のひらまでつく 2) 手指の先ならつく 3) 手指の先が足から膝下までなら届く
 4) 手指の先は膝からもも（大腿）までなら届く 5) 立って身体を屈めることができない

18. 50メートル以上連続して歩けますか。

- 1) 早足で途中で止まらず歩ける 2) 途中で止まらず歩ける 3) 途中で休めば歩ける
 4) 手助け（介助）（杖、手押し車などを含む）があれば歩ける 5) 歩けない

19. 屋外を歩くとすれば、杖を使いますか。

- 1) 全く使わない 2) 稀に使う 3) 使う時と使わない時と半々位 4) 歩く時使うことが多い 5) 歩く時必ず使う

20. 1階から2階までの階段で昇り降りを一人でできますか。

- 1) 容易に一人でできる 2) 手すりを使えば楽にできる 3) 手すりを使えば難しいができる
 4) 手助け（介助）があればできる 5) できない

21. バスや電車（自家用車やタクシーを除く）などの公共交通の乗り物を利用できますか。

- 1) 難なくできる 2) 少し難しいができる 3) 難しいができる 4) 同伴者と利用すればできる 5) 利用できない

《III. 娯楽・社会的活動》

次の5つの質問はあなたがなさっている趣味、娯楽、外出などについてお聞きします。それぞれの質問で、当てはまる回答を1つ選び、○をつけてください。

22. 先週、何日くらい外出しましたか。

- 1) 毎日 2) 5~6日 3) 3~4日 4) 1~2日 5) 一度もない

23. 普段は（この1年位で）、何回くらい友人や親戚の家を訪問しましたか。

- 1) 週に1回以上 2) 2週に1回くらい 3) 月に1回くらい 4) 3カ月に2回くらい 5) 半年に1~2回以下

24. 普段は（この1年位で）、何回くらいお祭りや集会などの地域の行事に参加しましたか。

- 1) 週に1回以上 2) 2週に1回くらい 3) 月に1回くらい 4) 3カ月に2回くらい 5) 半年に1~2回以下

25. 普段は（この1年位で）、何回くらい旅行や行楽などに行きましたか。

- 1) 週に1回以上 2) 2週に1回くらい 3) 月に1回くらい 4) 3カ月に2回くらい 5) 半年に1~2回以下

26. 普段は（この1年位で）、庭仕事、園芸、その他ゲートボールなどをしていますか。

- 1) 週に1回以上 2) 2週に1回くらい 3) 月に1回くらい 4) 3カ月に2回くらい 5) 半年に1~2回以下

《IV. 総合的健康度》

次の3つの質問は現在のあなたのお身体の状態についてお聞きします。それぞれの質問で、当てはまる回答を1つ選び、○をつけてください。

27. あなたはご自分のお身体の健康状態は年齢相応と思いますか。

- 1) 最高に良い 2) とても良い 3) 年齢相応に良い 4) あまり良くない 5) 良くない

28. 1年前と比べて、あなたの現在の健康状態はいかがですか。

- 1) 1年前より良い 2) 1年前より少し良い 3) 1年前とほぼ同じ 4) 1年前ほど良くない 5) 1年前よりはるかに悪い

29. 1年前と比べて、あなたの現在の生活に満足を感じていますか。

- 1) 1年前より良い 2) 1年前より少し良い 3) 1年前とほぼ同じ 4) 1年前ほど良くない 5) 1年前よりはるかに悪い

《V. 姿勢・体系》

次の4つの質問は現在の姿勢・体形についてお聞きします。30, 31問で、当てはまる回答を1つ選び、○をつけてください。

30. 10年前と比べて身長が低くなりましたか。

- 1) 全く変化はない 2) 少し低くなった 3) 低くなった 4) かなり低くなった 5) 非常に低くなった

31. 10年前と比べて背中が丸くなりましたか。

- 1) 全く変化はない 2) 少し丸くなった 3) 丸くなった 4) かなり丸くなった 5) 非常に丸くなった

次の2問は体形が変わった方（身長が低くなったり、背中が丸くなったり）にお聞きします。変わらない方は32, 33問に回答は不用です。次の34問にお進みください。

32. 体形が変わったことは気になりますか。

- 1) いつも気になる 2) しばしば気になる 3) 時々気になる 4) ほとんど気にならない 5) 全く気にならない

33. 背中が丸になった方にお聞きします。次のような症状が出やすくなりましたか。もし当てはまる症状があれば、いくつでも選び、○をおつけください。

- 1) 息苦しい時がある 2) 胸やけがおこりやすい 3) お腹が張りやすい 4) 便秘しやすい

- 5) 食欲がおちている 6) 上記のような症状はない

《VI. 転倒・心理的要素》

次の5つの質問はこの2週間にあなたがお感じになった不安や心配などについてお聞きします。それぞれの質問で、当てはまる回答を1つ選び、○をつけてください。

34. 転倒するのではないかという不安を感じましたか。

- 1) いつも不安を感じた 2) しばしば不安を感じた 3) 時々不安を感じた 4) ほとんど不安を感じなかった

- 5) 全く不安を感じなかった

35. 転倒の不安のために、やりたいことを諦めたことがありますか。

- 1) いつも諦めていた 2) しばしば諦めていた 3) 時々諦めていた 4) ほとんど諦めたことはなかった

- 5) 全く諦めたことはなかった

36. 朝、目覚めた時さわやかと感じましたか。

- 1) いつもさわやかと感じた 2) しばしばさわやかと感じた 3) 時々さわやかと感じた

- 4) ほとんどさわやかと感じなかった 5) 全くさわやかと感じなかった

37. 神経質でよくよ思い悩んだことがありますか。

- 1) 始終あった 2) しばしばあった 3) 時々あった 4) ほとんどなかった 5) 全くなかった

38. 家族や他人に完全に頼る生活になるのではないかと心配ですか。

- 1) 全く心配していない 2) めったに心配していない 3) 時々心配する 4) よく心配する 5) いつも心配する

《VII. 総括》

39. 骨粗鬆症と診断されている方にお尋ねします。あなたは骨粗鬆症のために最もお困りのことは以下のどれですか。最も当てはまるものを3つ以内選んで、困る順番にあげてください。

- 1) 背中や腰の痛みがあること 2) 身の回りのことや家庭の仕事が思うようにできないこと

- 3) 長く立っていると身体が苦しくなること 4) 近所との付き合い、外出、旅行などに自由に行けないこと

- 5) 身長が低くなり姿勢が悪くなったり 6) 気分が落ち着かなかったりいらいらすること

- 7) 転倒または骨折するのではないかという心配があること 8) 寝つきに困るのではないかという心配があること

- 9) 今のところ困ることはない

困る順番に番号をあげてください。

①_____ ②_____ ③_____

■このアンケートにご記入されたのはご本人ですか？

1) はい 2) いいえ 「いいえ」とお答えの方にお聞きします。ご本人との関係で次のどなたですか、当てはまる回答を1つ選び、○をつけてください。

①配偶者 ②両親 ③配偶者の両親 ④子供 ⑤孫 ⑥子供や孫の配偶者 ⑦同胞（兄弟・姉妹） ⑧親戚 ⑨友人 ⑩ヘルパー ⑪看護または介護職員 ⑫その他

ご記入もれがないか、もう一度ご確認ください。ご協力有難うございました。

基 本 表

(調査を担当する方がご記入ください)

I. 骨密度

1. 測定機器 QDR-1000 DPX XCT-960
 2000 XR その他
 4500 DCS-600
2. 測定部位、骨密度、測定年月日 平成____年____月____日
 腰椎 L2 _____ L2-4 _____
 L3 _____ L4 _____
 大腿骨 頸部 _____, 転子部 _____
 橋骨 UD _____, 1/3 _____

II. X線撮影：撮影年月日 平成____年____月____日

1. 圧迫骨折が認められる椎体の数字に○をつけてください。

胸椎 T3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
 腰椎 L1 2 3 4 5

2. 変形性脊椎症について骨棘、椎間板狭小化の有無でお答えください。適当な回答に○をつけてください。

2-1. 骨棘

胸椎：著明にあり 軽度にあり なし
 腰椎：著明にあり 軽度にあり なし

2-2. 椎間板狭小化

胸椎：2ヶ所以上あり 1ヶ所あり なし
 腰椎：2ヶ所以上あり 1ヶ所あり なし

2-3. 椎体すべり

腰椎：あり なし

III. 身体測定値：測定年月日 平成____年____月____日

回答者がご自身の身体諸計測値をご存知ない場合、お手数でも計測の上ご記入ください。

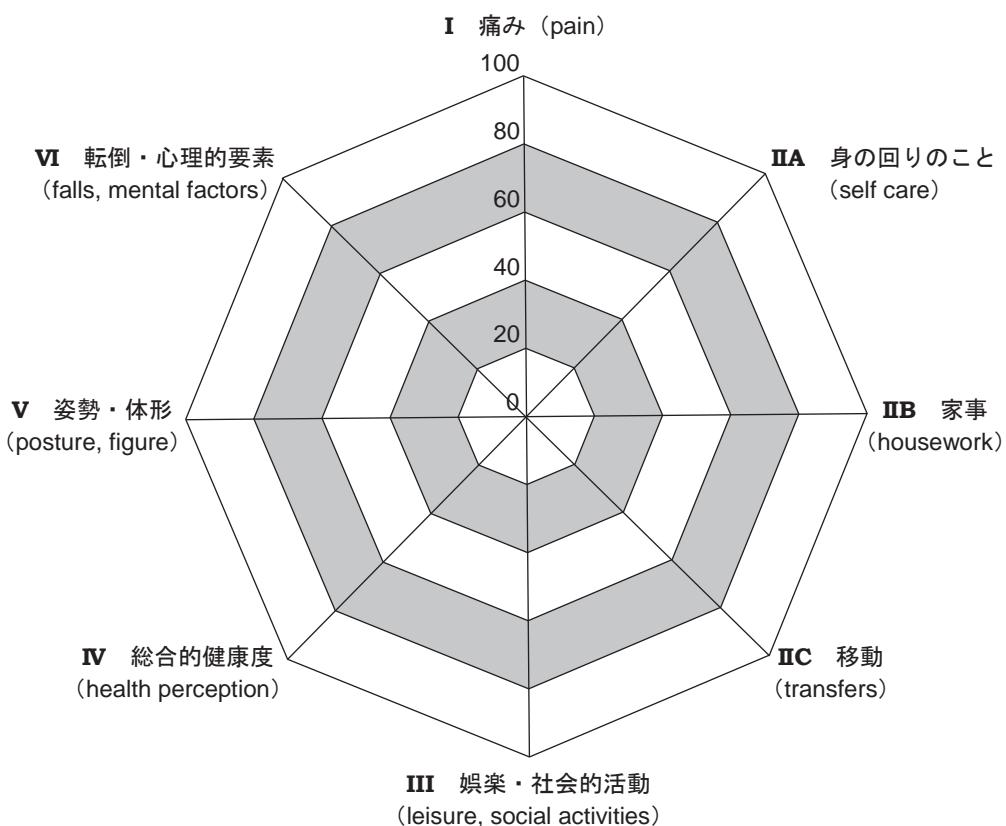
①身長_____cm ②体重_____kg ③Arm span_____cm

JOQOL の ドメイン別表記

JOQOL の各ドメインの点数を 100 点満点に換算し、レーダーチャートとして表記する。

ドメインごとの点数の高低を視覚的にとらえることができる。

(遠藤直人ほか、整形外科 2003; 54: 26-31.より改変引用)



文献

- 1) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. WHO technical report series 1994; 843.
- 2) Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1-36.
<http://consensus.nih.gov/2000/2000Osteoporosis111html.htm>
- 3) Kanis JA. Treatment of osteoporotic fracture. *Lancet* 1984; 1: 27-33.
- 4) WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. World Health Organization. Summary Meeting Report Brussels, Belgium 2004.
- 5) 宗圓聰, 福永仁夫, 杉本利嗣ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版). *Osteoporo Jpn* 2013; 21: 9-21.
- 6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版. 東京, ライフサイエンス出版 2011.
- 7) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Cohort Profile: Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability (ROAD) Study. *Int J Epidemiol*, *Int J Epidemiol* 2010; 39: 988-95.
- 8) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against dtsability study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 620-8.
- 9) Yoshimura N, Muraki S, Oka G, et al. Epidemiology of lumbar osteoporosis and osteoarthritis and their causal relationship - Is osteoarthritis a predictor for osteoporosis, or vice-versa?: The Miyama Study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 999-1008.
- 10) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: A three-year follow-up to the road study. *Osteoporosis Int* 2015; 26: 151-61.
- 11) World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. WHO, Geneva, 1994.
- 12) Orimo H, Hayashi Y, Fukunaga M, et al. Osteoporosis Diagnostic Criteria Review Committee: Japanese Society for Bone and Mineral Research. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2000 revision. *J Bone Miner Metab* 2001; 19: 331-7.
- 13) 折茂肇, 細田裕, 白木正孝, 佐々木隆一郎, 山本吉蔵, 中村哲郎, 藤原佐枝子, 水野正一, 橋本勉, 能勢隆之, 玉置哲也. 大腿骨頸部骨折全国頻度調査報告(昭和62年). 日本医事新報 1989; 3420: 43-5.
- 14) Orimo H, Hosoda Y, Fujiwara S, et al. Hip fracture incidence in Japan. *J Bone Miner Metab* 1991; 9(suppl): 15-9.
- 15) 折茂肇, 橋本勉, 白木正孝ほか. 大腿骨頸部骨折全国頻度調査1992年における新発生患者数の推定と5年間の推移. 日本医事新報 1995; 3707: 27-30.
- 16) Orimo H, Hashimoto T, Yoshimura N, et al. Nation-wide incidence survey of femoral neck fracture in Japan, 1992. *J Bone Miner Metab* 1996; 15: 100-6.
- 17) 厚生省長寿科学総合研究事業 骨粗鬆症予防のための危険因子に関する研究班(班長 折茂肇) 折茂肇, 橋本勉, 坂田清美ほか. 第3回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績- 1997年における新発生患者数の推定と10年間の推移. 日本医事新報 1999; 3916: 46-9.
- 18) Orimo H, Hashimoto T, Sakata K, et al. Trend of incidence of hip fracture in Japan, 1987-1997 - The third nation-wide survey. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 126-31.
- 19) 折茂肇, 坂田清美. 第4回大腿骨頸部骨折全国頻度調査成績- 2002年における新発生患者数の推定と15年間の推移. 日本医事新報 2004; 4180: 25-30.
- 20) Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, et al. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos* 2009; 4: 71-7.
- 21) Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 99-105.
- 22) Yoshimura N, Kinoshita H, Oka H, et al. Cumulative Incidence and Changes in Prevalence of Vertebral Fractures in a Rural Japanese Community: A 10-year Follow-up of the Miyama Cohort. *Archives Osteoporos* 2006; 1: 43-9.
- 23) Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, et al. Fracture Prediction From Bone Mineral Density in Japanese Men and Women. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1547-53.
- 24) Fujiwara S, Mizuno S, Ochi Y, et al. The incidence of thoracic vertebral fractures in a Japanese population, Hiroshima and Nagasaki, 1958-86. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1007-14.
- 25) Hanigo H, Yamamoto K, Ohshiro H, et al. Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori Prefecture, Japan. *Bone* 1999; 24: 265-70.
- 26) Frost HM. Dynamics of bone remodeling. *Bone Biodyn*. 1964; 315-333.
- 27) 須田立雄, 小澤英浩, 高橋栄明. 骨の科学 1985; 医歯薬出版.
- 28) Parfitt AM. The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif. Tissue Int.* 1984; 36: S37-S45.
- 29) Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signaling traffic in adult human bone. *J. Cellular Biochem* 1994; 55: 273-286.
- 30) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis

- Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
- 31) Seeman E, Delmas PD. Bone quality? the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-6.
 - 32) Parfitt AM. The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* 1982; 4:1-6.
 - 33) Eriksen EF. Normal and pathological remodeling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodeling sequence in normal and in metabolic bone disease. *Endocr. Rev.* 1986; 7: 379-408.
 - 34) Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concept, conflicts, and prospects. *J. Clin. Invest.* 2005; 115: 3318-25.
 - 35) Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 1841-50.
 - 36) Zaidi M, Turner CH, Canakus E et al. Bone loss or lost bone: rationale and recommendations for the diagnosis and treatment of early postmenopausal bone loss. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2009; 7: 118-26.
 - 37) Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-8.
 - 38) Lacey DL, Timms E, Tan H et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
 - 39) Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 1998; 95: 3597-602.
 - 40) Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ, 3rd et al. Effect of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1522-7.
 - 41) Negishi-Koga T, Takayanagi H. Bone cell communication actors and Semaphorins. *BoneKey Rep.* 2012; 183: eCollection.
 - 42) Tang Y, Wu X, Lei W et al. TGF- β 1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. *Nat. Med.* 2009; 15: 757-65.
 - 43) Xian L, Wu X, Pang L et al. Matrix IgF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells. *Nat. Med.* 2012; 18: 1095-101.
 - 44) Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Dev. Cell* 2002; 2: 389-406.
 - 45) Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science* 2000; 289: 1501-04.
 - 46) Ke HZ, Richards WG, Li X et al. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocrinology* 2007; 148: 2635-43.
 - 47) Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner.* 1987; 2: 73-85.
 - 48) Syed FA, Ng AC. The pathophysiology of the aging skeleton. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 235-40.
 - 49) Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ et al. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J. Bone Miner. Res.* 1990; 5: 843-50.
 - 50) Zhao C, Irie N, Takada Y et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. *Cell metab.* 2006; 4: 111-21.
 - 51) Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M et al. Osteoprotection by semaphoring 3A. *Nature* 2012; 485: 69-74.
 - 52) Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphoring 4D. *Nat Med* 2011; 17: 1473-80.
 - 53) Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276-87.
 - 54) Yoshimura N, Hashimoto T, Sakata K, Morioka S, Kasamatsu T, Cooper C. Biochemical markers of bone turnover and bone loss at the lumbar spine and femoral neck: the Taiji study. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 198-202.
 - 55) Iki M, Akiba T, Matsumoto T, et al. JPOS Study Group. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int* 2004; 12: 981-91.
 - 56) Zebaze RM, Ghasem-Zadeh A, Bohte A, et al. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet* 2010; 375: 1729-36.
 - 57) Dawson-Hughes B. Calcium throughout the life cycle. *Calcium in Human Health*, chapter 24, 371-385. Edited by: Weaver CM and Heaney RP. Human Press Inc., Totowa, NJ.
 - 58) Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, et al. Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 1970; 2: 535-7.
 - 59) Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31: 266-300.
 - 60) Kousteni S, FoxOs. Unifying Links Between Oxidative Stress, and Skeletal Homeostasis. *Endocr Rev. Curr Osteoporos Rep* 2011; 9: 60-6.
 - 61) Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 986-95.
 - 62) Ito M, Ikeda K, Nishiguchi M, et al. Multi-detector row CT imaging of vertebral microstructure for evaluation of fracture risk. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1828-36.
 - 63) Matsumoto T, Ohnishi I, Bessho M, et al. Prediction of vertebral strength under loading conditions occurring in activities of daily living using a computed tomography-based nonlinear finite element method. *Spine* 2009; 34: 1464-9.
 - 64) Takada J, Beck TJ, Iba K, et al. Structural trends in the aging proximal femur in Japanese postmenopausal

- women. *Bone* 2007; 41: 97-102.
- 65) Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int (REVIEW)* 2010; 21: 195-214.
- 66) Wang X, Shen X, Li X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2001; 31:1-7.
- 67) Saito M, Marumo K, Fujii K, et al. Single column high-performance liquid chromatographic - fluorescence detection of immature, mature and senescent cross-links of collagen. *Anal Biochem* 1997; 253: 26-32.
- 68) Tang SY, Vashishth D. Non-enzymatic glycation alters microdamage formation in human cancellous bone. *Bone* 2010; 46: 148-5.
- 69) Saito M, Fujii K, Marumo K. Degree of mineralization-related collagen crosslinking in the femoral neck cancellous bone in cases of hip fracture and controls. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 160-8.
- 70) Blouin S, Thaler HW, Korninger C, et al. Bone matrix quality and plasma homocysteine levels. *Bone* 2009; 44: 959-64.
- 71) McLean RR, Hannan MT. B vitamins, homocysteine, and bone disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007; 5:112-9.
- 72) Shiraki M, Urano T, Kuroda T, et al. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 595-602.
- 73) Yang J, Hu X, Zhang Q, et al. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. *Bone* 2012; 51: 376-82.
- 74) Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, et al. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2006; 281: 16927-34.
- 75) Takahashi M, Naitou K, Ohishi T, et al. Effect of vitamin K and/or D on undercarboxylated and intact osteocalcin in osteoporotic patients with vertebral or hip fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 219-24.
- 76) Tanaka S, Narusawa K, Onishi H, et al. Lower osteocalcin and osteopontin contents of the femoral head in hip fracture patients than osteoarthritis patients. *Osteoporos Int* 2011; 22: 587-9.
- 77) 木田吉城, 斎藤充, 曾雌茂ほか. 非侵襲的骨質(材質)評価法の確立. *Osteopor Jpn* 2011; 18: 639-42.
- 78) Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, et al. Non-enzymatic collagen cross-links induced by glycoxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 93-100.
- 79) Tanaka S, Kuroda T, Saito M, et al. Urinary pentosidine improves risk classification using fracture risk assessment tools for postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2778-84.
- 80) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Serum pentosidine levels are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 93: 1013-9.
- 81) Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al. Health, aging, and body composition study. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2380-6.
- 82) Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 97-104.
- 83) Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med* 2011; 17: 1231-4.
- 84) Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev* 2013; 34: 658-90.
- 85) Sato M, Asada N, Kawano Y, et al. Osteocytes regulate primary lymphoid organs and fat metabolism. *Cell Metab* 2013; 18: 749-58.
- 86) Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456-69.
- 87) Oury F, Sumara G, Sumara O, et al. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* 2011; 144: 796-809.
- 88) Oury F, Ferron M, Huijzen W, et al. Osteocalcin regulates murine and human fertility through a pancreas-bone-testis axis. *J Clin Invest* 2013; 123: 2421-33.
- 89) Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
- 90) Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111: 305-17.
- 91) Shi Y, Oury F, Yadav VK, et al. Signaling through the M(3) muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity. *Cell Metab* 2010; 11: 231-8.
- 92) Fukuda T, Takeda S, Xu R, et al. Sema3A regulates bone mass accrual through sensory innervations. *Nature* 2013; 497: 490-3.
- 93) Ohlsson C, Engdahl C, Borjesson AE, et al. Estrogen receptor- α expression in neuronal cells affects bone mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 983-8.
- 94) Farr JN, Charkoudian N, Barnes JN, et al. Relationship of sympathetic activity to bone microstructure, turnover, and plasma osteopontin levels in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4219-27.
- 95) Veldhuis-Vlug AG, El Mahdi M, Endert E, et al. Bone resorption is increased in pheochromocytoma patients and normalizes following adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E2093-7.
- 96) Maayan C, Bar-On E, Foldes AJ, et al. Bone mineral density and metabolism in familial dysautonomia. *Osteoporos Int* 2002; 13: 429-33.
- 97) Wiens M, Etminan M, Gill SS, et al. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. *J Intern Med*

- 2006; 260: 350-62.
- 98) Pittas AG, Harris SS, Eliades M, et al. Association between serum osteocalcin and markers of metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 827-32.
- 99) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 45-9.
- 100) Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 2003; 114: 10-4.
- 101) Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 32-8.
- 102) Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167: 133-9.
- 103) Nakamura K. A "Super-aged" society and the "Locomotive Syndrome". *J Orthop Sci* 2008; 13: 1-2.
- 104) 日本整形外科学会. ロコモパンフレット2014年度版.
https://www.joa.or.jp/jp/public/locomo/locomo_pamphlet_2014.pdf
- 105) 内閣府. 平成25年版 高齢社会白書.
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2013/zenbun/25pdf_index.html
- 106) 介護給付費実態調査月報(平成26年3月審査分).
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kaigo/kyufu/.../201403_gaiyou.pdf
- 107) 石橋英明, 藤田博曉, 細井 俊希ほか. ロコモティブシンドロームの実証データの蓄積 高齢者におけるロコモーションチェックの運動機能予見性およびロコモーショントレーニングの運動機能増強効果の検証. *運動器リハビリテーション* 2013; 24: 77-81.
- 108) Sasaki E, Ishibashi Y, Tsuda E, et al. Evaluation of locomotive disability using loco-check: a cross-sectional study in the Japanese general population. *J Orthop Sci* 2013; 18: 121-9.
- 109) Iizuka Y, Iizuka H, Mieda T, et al. Association between "loco-check" and EuroQol, a comprehensive instrument for assessing health-related quality of life: a study of the Japanese general population. *J Orthop Sci* 2014; 19: 786-91.
- 110) Hirano K, Imagama S, Hasegawa Y, et al. The influence of locomotive syndrome on health-related quality of life in a community-living population. *Mod Rheumatol* 2013; 23: 939-44.
- 111) 佐々木佳都樹, 太田実来, 杉田健彦 ほか. ロコモーションチェックの該当項目数によってロコモティブシンドローム患者の重症度判定は可能か. *日本臨床スポーツ医学会誌* 2013; 21: 639-42.
- 112) 石橋英明, 藤田博曉. 閉経後女性におけるロコモーショントレーニング(片脚立ちおよびスクワット)による運動機能改善効果の検討. *Osteoporo Jpn* 2011; 19: 391-7.
- 113) 安村誠司, 橋本万里. ロコモコールの有効性. *整形外科* 2013; 64: 1412-5.
- 114) 中藤真一, 脇坂美佳. 特定健診における運動療法介入基準としてのロコモティブシンドロームチェックリストと閉眼片脚起立時間測定の有用性. *Osteoporo Jpn* 2014; 22: 387-95.
- 115) Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H et al. Effects of unipedal standing balance exercise on the prevention of falls and hip fracture among clinically defined high-risk elderly individuals: a randomized controlled trial. *J Orthop Sci* 2006; 11: 467-72.
- 116) 鈴木隆雄. 骨量の自然史と骨粗鬆症, 骨折の予防戦略. *日臨床* 2004; 62(増2): 225-32.
- 117) 日本骨代謝学会 骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改定版). *Osteoporo Jpn* 1996; 4: 643-53.
- 118) Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J Am Geriat Soc* 2009; 48: 241-9.
- 119) Nguyen ND, Center JR, Eisman JA et al. Bone loss, weight loss, and weight fluctuation predict mortality risk in elderly men and women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1147-54.
- 120) Suzuki T, Yoshida H. Low bone mineral density at femoral neck is a predictor of increased mortality in elderly Japanese women. *Osteoporos Int* 2010; 21: 71-9.
- 121) Qu X, Huang X, Jin F, et al. Bone mineral density and all-cause, cardiovascular and stroke mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2013; 166: 385-93.
- 122) Kumamoto K, Nakamura T, Suzuki T, et al. Validation of the Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 1-7.
- 123) 佐久間真由美, 遠藤直人. 骨粗鬆症患者QOL評価質問票(日本骨代謝学会2000年度版)の検討. 2003; 11: 859-66.
- 124) Shiraki M, Kuroda T, Shiraki Y, et al. Effects of bone mineral density of the lumbar spine and prevalent vertebral fractures on the risk of immobility. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1545-51.
- 125) Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 245-57.
- 126) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断規準(2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 2001; 18: 76-82.
- 127) Kanis JA, on behalf of World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Center for Metabolic Bone Diseases; University of Sheffield: 2007.
- 128) Jiang G, Eastell R, Barrington NA, et al. Comparison of methods for the visual identification of prevalent vertebral fracture in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004; 15: 887-96.
- 129) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 1996; 348: 1535-41.
- 130) Sakamoto K, Nakamura T, Hagino H, et al. Report on the Japanese Orthopaedic Association's 3-year project observing hip fractures at fixed-point hospitals. *J Orthop Sci* 2006; 11: 127-34.
- 131) Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 2010; 152: 380-90.
- 132) Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and

- subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301: 513-21.
- 133) Ross PD, Fujiwara S, Huang C, et al. Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. *Int J Epidemiology* 1995; 24: 1171-7.
- 134) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamada H, et al. The presence and severity of vertebral fractures is associated with the presence of esophageal hiatal hernia in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 331-6.
- 135) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yamauchi M, et al. Multiple vertebral fractures are associated with refractory reflux esophagitis in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 36-40.
- 136) Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, et al. Osteoporosis-related kyphosis and impairments in pulmonary function: a systematic review. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 447-57.
- 137) Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8: 261-7.
- 138) Silverman SL, Minshall ME, Shen W, et al. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2611-9.
- 139) van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, et al. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 2001; 29: 517-22.
- 140) Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4246-53.
- 141) Hirose K, Tomiyama H, Okazaki R, et al. Increased pulse wave velocity associated with reduced calcaneal quantitative osteo-sono index: possible relationship between atherosclerosis and osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2573-8.
- 142) Tanko LB, Christiansen C, Cox DA, et al. Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1912-20.
- 143) Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors. *Science* 2007; 315: 1278-82.
- 144) Lehouck A, Boonen S, Decramer M, et al. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. *Chest* 2011; 139: 648-57.
- 145) 細井孝之, 福永仁夫 編. 折茂 肇監修. 骨粗鬆症検診・保健指導マニュアル 第2版. ライフサイエンス出版; 東京: 2014.
- 146) Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1033-46.
- 147) Aerssens J. Polymorphisms of the VDR, ER and COLIA1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2000; 11: 583-91.
- 148) Kanis JA. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004; 35: 1029-37.
- 149) Vogt TM, Ross PD, Palermo L, et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Mayo Clin Proc* 2000; 75: 888-96.
- 150) Wallace BA, Cummings RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 10-8.
- 151) Hongo M, Itoi E, Sinaki M, et al. Effect of low-intensity back exercise on quality of life and back extensor strength in patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1389-95.
- 152) Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ. Physical activity, falls, and fractures among older adults: review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 883-93.
- 153) Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-62.
- 154) Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737-42.
- 155) Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes -a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427-44.
- 156) Kaji H, Yamauchi M, Yamaguchi T, et al. Mild renal dysfunction is a risk factor for a decrease in bone mineral density and vertebral fractures in Japanese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4635-42.
- 157) Dargent-Molina et al. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 881-8.
- 158) Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, et al. Screening for osteopenia and osteoporosis: Selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996; 6: 120-6.
- 159) Bedogni G, Simonini G, Viaggi S, et al. Anthropometry fails in classifying bone mineral status in postmenopausal women. *Ann Hum Biol* 1999; 26: 561-8.
- 160) Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, et al. Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. *Current Therapeutic Res* 2001; 62: 586-94.
- 161) Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: Systematic review of literature. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1-21.
- 162) Morin S, Tsang JF, Leslie WD. Weight and body mass index predict bone mineral density and fractures in women aged 40 to 59 years. *Osteoporos Int* 2009; 20: 363-70.
- 163) Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, et al. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. *Arch Osteoporos* 2014; 9: 175.
- 164) Siminoski K, Jiang G, Adachi JD, et al. Accuracy of height loss during prospective monitoring for detection of incident vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16:

- 403-10.
- 165) Briot K, Legrand E, Pouchain D, et al. Accuracy of patient-reported height loss and risk factors for height loss among postmenopausal women. *CMAJ* 2010; 182: 558-62.
- 166) Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, et al. The accuracy of historical height loss for detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 290-6.
- 167) Huang C, Ross PD, Lydick E, et al. Contributions of vertebral fractures to stature loss among elderly Japanese-American women in Hawaii. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 408-11.
- 168) Miller P, Lukert B, Broy S, et al. Management of postmenopausal osteoporosis for primary care. *Menopause* 1998; 5: 123-31.
- 169) Ettinger B, Black DM, Palermo L, et al. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1994; 4: 55-60.
- 170) Martin AR, Sornay-Rendu E, Chandler JM, et al. The impact of osteoporosis on quality-of-life: the OFELY cohort. *Bone* 2002; 31: 32-6.
- 171) Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, et al. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004; 292: 2890-900.
- 172) Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, et al. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *J Dent Res* 2001; 80: 1818-22.
- 173) Earnshaw SA, Keating N, Hosking DJ, et al. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. EPIC study group. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 479-83.
- 174) Dargent-Molina P, Favier F, Grandjean H, et al. Fall-related factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 145-9.
- 175) Okumiya K, Matsubayashi K, Nakamura T, et al. The timed "up & go" test is a useful predictor of falls in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 928-30.
- 176) Kristensen MT, Foss NB, Kehlet H. Timed "up & go" test as a predictor of falls within 6 months after hip fracture surgery. *Phys Ther* 2007; 87: 24-30.
- 177) National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Belle Mead, NJ: Excerpta Medica Inc; 1998.
- 178) Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 680-4.
- 179) Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Densitom* 2004; 7: 1-5.
- 180) Steiger P, Cummings SR, Black DM, et al. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 625-32.
- 181) Baim S, Wilson CR, Lewiecki EM, et al. Precision assessment and radiation safety for dual-energy X-ray absorptiometry: position paper of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Densitom* 2005; 8: 371-8.
- 182) Wasnich RD, Ross PD, Davis JW, et al. A comparison of single and multi-site BMC measurements for assessment of spine fracture probability. *J Nucl Med* 1989; 30: 1166-71.
- 183) Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114: 919-23.
- 184) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-5.
- 185) Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1802-15.
- 186) Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-9.
- 187) Kanis JA, Gluer CC, for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000; 11: 192-202.
- 188) Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of osteoporotic fractures research group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
- 189) Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12: 989-95.
- 190) Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, et al. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 293-7.
- 191) Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a meta analysis. *J Bone Miner Res* 2000; 15(suppl 1): S145.
- 192) Beck TJ, Looker AC, Ruff CB, et al. Structural trends in the aging femoral neck and proximal shaft: analysis of the third national health and nutrition examination survey dural-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2297-304.
- 193) Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 518-30.
- 194) 井上哲郎, 串田一博, 宮本繁仁ほか. X線像による骨萎縮度判定の試み. *骨代謝* 1980; 13: 187-95.
- 195) Inoue T, Kusida K, Miyamoto T, et al. Quantitative assessment of bone density. *J Jpn Orthop Assoc* 1983; 57: 1923-36.
- 196) 折茂肇, 杉岡洋一, 福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). *日骨代謝誌* 1997; 14: 219-33.
- 197) Huang C, Ross PD, Yates AJ, et al. Prediction of fracture risk by radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 380-4.
- 198) Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984; 13: 89-91.
- 199) Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al. Axial and

- appendicular bone density predict fracture in old women. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 633-8.
- 200) 曽根照喜. QUS使用の実際; QUSの原理. *Osteoporosis Jpn* 2005; 13: 21-3.
- 201) 友光達志. QUS使用の実際; QUSの測定法. *Osteoporos Jpn* 2005; 13: 27-30.
- 202) 楊鴻生. 標準化の基となった各QUS機器の測定結果. *Osteoporos Jpn* 2009; 17: 165-9.
- 203) 伊東昌子. QUS使用の実際; 臨床応用－臨床的意義. *Osteoporos Jpn* 2005; 13: 36-8.
- 204) Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, et al. Heel ultrasonography in monitoring alendronate therapy: a four-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 415-21.
- 205) Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, et al. Ultrasound parameters in osteoporotic patients treated with salmon calcitonin: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1996; 6: 303-7.
- 206) 真田光博, 坂下知久, 児玉一郎ほか. 閉経婦人に対するホルモン補充療法と踵骨骨密度変化:低周波超音波測定法による検討. *Osteoporos Jpn* 1997; 5: 435-7.
- 207) Krieg MA, Jacquet AF, Bremgartner M, et al. Effect of supplementation with vitamin D and calcium on quantitative ultrasound of bone in elderly institutionalized women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 483-8.
- 208) 友光達志, 川勝充, 北山彰ほか. 胸・腰椎X線撮影法と骨塩定量法の基準化: dual-energy X-ray absorptiometry(DXA)における骨塩量の標準定量法と装置の基本性能評価法. *日放線技誌* 1999; 55: 165-87.
- 209) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
- 210) 山本吉蔵, 井上哲朗, 高橋英明. 椎体計測のための野線設定とpointingの基準. *整形外科* 1995; 46: 5-17.
- 211) Kiel D. Assessing vertebral fractures. National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 518-23.
- 212) 森論史, 宗圓聰, 萩野浩ほか. 椎体骨折評価基準(2012年度改訂版). *Osteoporos Jpn* 2013; 21: 25-32.
- 213) Ferrar L, Jiang G, Adams J, et al: Identification of vertebral fractures: an update. *Osteoporos Int* 2005; 16: 717-28.
- 214) Delmas PD, Genant HK, Crans GG, et al: Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003; 33: 522-2.
- 215) 折茂肇, 杉岡洋一, 福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). *日骨代謝誌* 1997; 14: 219-33.
- 216) 中野哲雄, 稲葉大輔, 高田興志ほか. 新鮮椎体骨折のMRIによる診断の正診率と自然経過. *Osteoporos Jpn* 2003; 11: 747-50.
- 217) 中野哲雄. 脆弱性骨折を見逃さないための骨評価. *Medicina* 2008; 45: 424-9.
- 218) 中野哲雄. 骨粗鬆症性椎体骨折のX線変化と鑑別診断. *関節外科* 2004; 23: 329-35.
- 219) 中野哲雄. 骨粗鬆症性脊椎骨折の診断と自然経過. *脊椎脊髄ジャーナル* 2009; 22: 231-9.
- 220) 中野哲雄. 椎体圧迫骨折の診断. *整形・災害外科* 2006; 49: 771-8.
- 221) Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High Prevalence of Low-Trauma Fracture in Chronic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2680-6.
- 222) Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3207-14.
- 223) Chiodini I, Viti R, Coletti F, et al. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 208-13.
- 224) Tauchmanova L, Pivonello R, De Martino MC, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 359-66.
- 225) Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-13.
- 226) Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical Hypercortisolism among Outpatients Referred for Osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541-8.
- 227) Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1009-20.
- 228) Consensus Development Conference: profphylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.
- 229) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 105-9.
- 230) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006.
- 231) Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1185-94.
- 232) De Laet C, Kanis JA, Ode'n A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1330-8.
- 233) Johansson H, Kanis JA, Oden A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 224-33.
- 234) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 721-39.
- 235) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-82.
- 236) Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254: 572-83.
- 237) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893-9.
- 238) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology

- of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
- 239) Joakimsen RM, Magnus JH, Fonnebo V, et al. Physical activity and predisposition for hip fractures: a review. *Osteoporos Int* 1997; 7: 503-13.
- 240) Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-9.
- 241) Kaufman JM, Ostertag A, Saint-Pierre A, et al. Genome-wide linkage screen of bone mineral density (BMD) in European pedigrees ascertained through a male relative with low BMD values: evidence for quantitative trait loci on 17q21-23, 11q12-13, 13q12-14, and 22q11. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3755-62.
- 242) Runyan SM, Stadler DD, Bainbridge CN, et al. Familial resemblance of bone mineralization, calcium intake, and physical activity in early-adolescent daughters, their mothers, and maternal grandmothers. *J Am Diet Assoc* 2003; 103: 1320-5.
- 243) Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 555-63.
- 244) Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11: 985-1009.
- 245) Kuroda T, Onoe Y, Miyabara Y, et al. Influence of maternal genetic and lifestyle factors on bone mineral density in adolescent daughters: a cohort study in 387 Japanese daughter-mother pairs. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 379-85.
- 246) Ohta H, Kuroda T, Onoe Y, et al. Familial correlation of bone mineral density, birth data and lifestyle factors among adolescent daughters, mothers and grandmothers. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 690-5.
- 247) Illich JZ, Badenhop NE, Matkovic V. Primary prevention of osteoporosis: pediatric approach to disease of the elderly. *Womens Health Issues* 1996; 6: 194-203.
- 248) Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 811-24.
- 249) Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 22-8.
- 250) Orito S, Kuroda T, Onoe Y, et al. Age-related distribution of bone and skeletal parameters in 1,322 Japanese young women. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 698-704.
- 251) Southard RN, Morris JD, Mahan JD, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991; 179: 735-8.
- 252) Eastell R, Lambert H. Diet and healthy bones. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 400-4.
- 253) Ondrak KS, Morgan DW. Physical activity, calcium intake and bone health in children and adolescents. *Sports Med* 2007; 37: 587-600.
- 254) Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 675-82.
- 255) Zhu K, Du X, Greenfield H, et al. Bone mass in Chinese premenarcheal girls: the roles of body composition, calcium intake and physical activity. *Br J Nutr* 2004; 92: 985-93.
- 256) Lee WT, Leung SS, Ng MY, et al. Bone mineral content of two populations of Chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner* 1993; 23: 195-206.
- 257) Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporos Int* 2001; 12: 887-94.
- 258) Bradney M, Pearce G, Naughton G, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1814-21.
- 259) McKay HA, Petit MA, Schutz RW, et al. Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr* 2000; 136: 156-62.
- 260) Bakker I, Twisk JW, Van Mechelen W, et al. Ten-year longitudinal relationship between physical activity and lumbar bone mass in (young) adults. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 325-32.
- 261) Ohta H, Kuroda T, Onoe Y, et al. The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19-25 years. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 682-8.
- 262) Miyabara Y, Onoe Y, Harada A, et al. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 414-8.
- 263) Langlois JA, Mussolini ME, Visser M, et al. Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporos Int* 2001; 12: 763-8.
- 264) Tanaka S, Kuroda T, Saito M, et al. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 69-76.
- 265) Francis KL, Matthews BL, Van Mechelen W, et al. Effectiveness of a community-based osteoporosis education and self-management course: a wait list controlled trial. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1563-70.
- 266) Hien VT, Khan NC, Mai le B, et al. Effect of community-based nutrition education intervention on calcium intake and bone mass in postmenopausal Vietnamese women. *Public Health Nutr* 2009; 12: 674-9.
- 267) Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 827-35.
- 268) Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011; 7: CD000333.

- 269) Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008; 43: 521-31.
- 270) Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-6.
- 271) Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-62.
- 272) Hoidrup S, Gronbaek M, Gottschau A, et al. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 993-1001.
- 273) Fujiwara S, Kasagi F, Yamada M, et al. Risk factors for hip fracture in a Japanese cohort. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 998-1004.
- 274) Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121: 406-18.
- 275) Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, et al. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2009; 20: 715-22.
- 276) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
- 277) Suzuki T, Kwon J, Kim H, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels associated with falls among Japanese community-dwelling elderly. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1309-17.
- 278) Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 2234-43.
- 279) Suzuki T, Kim H, Yoshida H, et al. Randomized controlled trial of exercise intervention for the prevention of falls in community-dwelling elderly Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 602-11.
- 280) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007146.
- 281) Cameron ID, Murray GR, Gillespie LD, et al. Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD005465.
- 282) Choi M, Hector M. Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13: 188.e13-21.
- 283) 鈴木隆雄. FRAXに含まれない骨折リスク. 整形・災害外科 2009; 52: 1309-15.
- 284) 原田敦. ヒッププロテクターの骨折予防効果. 日医雑誌 2009; 137: 2286.
- 285) Koike T, Orito Y, Toyoda H, et al. External hip protectors are effective for the elderly with higher-than-average risk factors for hip fractures. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1613-20.
- 286) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1108-12.
- 287) Yamauchi H, Fukunaga M, Nishikawa A, et al. Changes in distribution of bone densitometry equipment from 1996 to 2006 in Japan. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 60-7.
- 288) 山内広世, 西川憲, 折茂肇ほか. わが国における骨粗鬆症検診の実態と問題点. *Osteoporosis Jpn* 2010; 18: 161-4.
- 289) 鈴木隆雄, 吉田英世, 吉田俊爾ほか. 高齢者を対象とした骨粗鬆症検診—骨密度と要介護状態の発生に関する研究. *Osteoporos Jpn* 2010; 18: 182-5.
- 290) Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, et al. Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2107-12.
- 291) Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, et al. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 771-7.
- 292) Hans D, Durosier C, Kanis JA, et al. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISSEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1045-51.
- 293) Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, et al. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. *Osteoporos Int* 2010; 21: 561-8.
- 294) Dhillon V, Hurst N, Hannan J, Nuki G. Association of low general health status, measured prospectively by Euroqol EQ5D, with osteoporosis, independent of a history of prior fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 483-9.
- 295) Wilson S, Sharp CA, Davie MW. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2749-68.
- 296) Oleksik A, Lips P, Dawson A, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1384-92.
- 297) Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, et al. Historical height loss, vertebral deformity, and health-related quality of life in Hiroshima cohort study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1493-9.
- 298) Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S, et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 695-702.
- 299) Cecil RL, Archer BH. Arthritis of the menopause. *JAMA* 1925; 84: 75-9.
- 300) Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802.
- 301) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92.
- 302) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone*

- Miner Res 2009; 24: 702-9.
- 303) McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med 2001; 344: 333-40.
- 304) Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, et al. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. Calcif Tissue Int 2012; 90: 14-2
- 305) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン策定委員会. 大腿骨頸部/転子部骨折診療ガイドライン 改訂第2版 2011. 南江堂.
- 306) 中野哲雄. 大腿骨近位部骨折 骨折・脱臼(改訂3版). 富士川恭輔, 鳥巣岳彌編. 2012; 南山堂. 835-873.
- 307) 中野哲雄. 大腿骨近位部骨折. 整形外科 投稿中.
- 308) Kondo A, Zierler BK, Isokawa Y, et al. Comparison of lengths of hospital stay after surgery and mortality in elderly hip fracture patients between Japan and the United States - the relationship between the lengths of hospital stay after surgery and mortality. Disabil Rehabil 2010; 32: 826-35.
- 309) Fukui N, Watanabe Y, Nakano T, et al. Predictors for ambulatory ability and the change in ADL after hip fracture in patients with different levels of mobility before injury: a 1-year prospective cohort study. J Orthop Trauma 2012; 26: 163-71.
- 310) Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Can J Anaesth 2008; 55: 146-54.
- 311) Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA 1999; 282: 1344-52.
- 312) 折茂肇, 杉岡洋一, 福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度版). 日骨代謝誌 1997; 14:219-33.
- 313) Bouxsein ML, Genant HK. International Osteoporosis Foundation. The breaking spine. 2010.
- 314) Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis: A new approach. Clin Radiol 1960; 11: 166-7.
- 315) Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, et al. Classification of vertebral fractures. J Bone Miner Res 1991; 6: 207-15.
- 316) Ross PD, Yhee YK, He YF, et al. A new method for vertebral fracture diagnosis. J Bone Miner Res 1993; 8: 167-74.
- 317) 宗圓聰. 椎体骨折のX線評価と薬物療法の効果. Clinical Calcium 2011; 21: 963-9.
- 318) Cummins SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA 1998; 280: 2077-82.
- 319) 森論史. 骨粗鬆症患者の脊柱変形とADL低下の関連. 日本腰痛会誌 2002; 8: 58-63.
- 320) Kado DM, Lui LY, Ensrud KE, et al. Hyperkyphosis predicts mortality independent of vertebral osteoporosis in older women. Ann Intern Med 2009; 150: 681-7.
- 321) Kadowaki E, Tamaki J, Iki M, et al. Prevalent vertebral deformity independently increases incident vertebral fracture risk in middle-aged and elderly Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int 2010; 21: 1513-22.
- 322) Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Incidence of osteoporotic fractures in Sado, Japan in 2010. J Bone Miner Metab 2014; 32: 200-5.
- 323) Owen RA, Melton LJ 3rd, Johnson KA, et al. Incidence of Colles' fracture in a North American community. Am J Public Health 1982; 72: 605-7.
- 324) Schmalholz A. Epidemiology of distal radius fracture in Stockholm 1981-82. Acta Orthop Scand 1988; 59: 701-3.
- 325) Bengner U, Johnell O. Increasing incidence of forearm fractures. A comparison of epidemiologic patterns 25 years apart. Acta Orthop Scand 1985; 56: 158-60.
- 326) Knowelden J, Buhr AJ, Dunbar O. Incidence of fractures in persons over 35 years of age. A report to the M.R.C. working party on fractures in the elderly. Br J Prev Soc Med 1964; 18: 130-41.
- 327) Adebajo AO, Cooper C, Evans JG. Fractures of the hip and distal forearm in West Africa and the United Kingdom. Age Ageing 1991; 20: 435-8.
- 328) Rose SH, Melton LJ 3rd, Morrey BF, et al. Epidemiologic features of humeral fractures. Clin Orthop Relat Res 1982; 168: 24-30.
- 329) Bengner U, Johnell O, Redlund-Johnell I. Changes in the incidence of fracture of the upper end of the humerus during a 30-year period. A study of 2125 fractures. Clin Orthop Relat Res 1988; 231: 179-82.
- 330) Oshige T, Sakai A, Zenke Y, et al. A comparative study of clinical and radiological outcomes of dorsally angulated, unstable distal radius fractures in elderly patients: intrafocal pinning versus volar locking plating. J Hand Surg Am 2007; 32: 1385-92.
- 331) Gehrmann SV, Windolf J, Kaufmann RA. Distal radius fracture management in elderly patients: a literature review. J Hand Surg Am 2008; 33:421-9.
- 332) 日本整形外科学会 日本手外科学会(監修)日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 橫骨遠位端骨折診療ガイドライン策定委員会(編). 橫骨遠位端骨折診療ガイドライン2012. 東京: 南光堂; 2012.
- 333) Mackey DC, Black DM, Bauer DC, et al. Effects of antiresorptive treatment on nonvertebral fracture outcomes. J Bone Miner Res 2011; 26: 2411-8.
- 334) Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; 23: CD003376.
- 335) Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; 23: CD001155.
- 336) Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2008; 23: CD004523.
- 337) Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, et al. A new active vitamin D3 analog, eldecalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures: a randomized, active comparator, double-blind study. Bone 2011; 49: 605-12.
- 338) Simon JA, Recknor C, Moffett AH Jr, et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal

- women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause* 2013; 20: 130-7.
- 339) Albright F. The parathyroid glands and metabolic bone disease. *Williams&Wilkins*, Baltimore, 1948.
- 340) Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1811-20.
- 341) Migliore A, Broccoli S, Massafra U, et al. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 658-67.
- 342) Lin T, Wang C, Cai XZ, et al. Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 399-408.
- 343) Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. Efficacy of antiresorptive agents for preventing fractures in Japanese patients with an increased fracture risk: review of the literature. *Drugs Aging* 2012; 29: 191-203.
- 344) Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1273-84.
- 345) Compston J. The use of combination therapy in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine* 2012; 41: 11-8.
- 346) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15.
- 347) Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1905-11.
- 348) Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet* 2013; 382: 50-6.
- 349) Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1694-700.
- 350) Schneider PF, Fischer M, Allolio B, et al. Alendronate increases bone density and bone strength at the distal radius in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1387-93.
- 351) Ravn P, Alexandersen P, Mollgaard A. Bone densitometry: a new, highly responsive region of interest in the distal forearm to monitor the effect of osteoporosis treatment. *Osteoporos Int* 1999; 9: 277-83.
- 352) Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-91.
- 353) Charopoulos I, Tournis S, Trovas G, et al. Effect of primary hyperparathyroidism on volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1748-53.
- 354) Kaji H, Yamauchi M, Nomura R, et al. Improved peripheral cortical bone geometry after surgical treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3045-50.
- 355) Cummings SR, Karpf DB, Harris F, et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* 2002; 112: 281-9.
- 356) Delmas PD, Li Z, Cooper C, et al. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 330-7.
- 357) Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707-30.
- 358) Fogelman I, Blake GM. Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med* 2000; 41: 2015-25.
- 359) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
- 360) Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
- 361) Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-65.
- 362) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
- 363) Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3097-106.
- 364) Ivaska KK, Gerdhem P, Vaananen HK, et al. Bone turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 393-403.
- 365) Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, et al. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 386-93.
- 366) Miller PD, Hochberg MC, Wehren LE, et al. How useful are measures of BMD and turnover? *Current Medical Res and Opinion* 2005; 21: 545-53.
- 367) Gonnelli S, Cepollaro C, Pondrelli C, et al. Bone turnover and the response to alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 359-64.
- 368) Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, et al. Pretreatment

- levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 292-9.
- 369) Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 edition). *J Bone Miner Metab* 2013; 31:1-15
- 370) 骨代謝マーカー改訂版. 西沢良記, 三浦雅一, 稲葉雅章編集. 医薬ジャーナル社; 2010. 東京. p.29-71.
- 371) 望月善子, 西沢良記, 大石曜ほか. 新規に開発された血中酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ骨型アイソザイム「TRACP-5b」測定キットオステオリンクス「TRAP-5b」による日内および日間変動と最小有意変化の検討. *医学と薬学* 2005; 54: 895-902.
- 372) Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, et al. Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 189-96.
- 373) Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, et al. P1NP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. *Bone* 2011; 48: 798-803.
- 374) Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, et al. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone* 2002; 30: 886-90.
- 375) Scott JP, Sale C, Greeves JP, et al. Effect of fasting versus feeding on the bone metabolic response to running. *Bone* 2012; 5: 990-9.
- 376) Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, et al. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1155-64.
- 377) Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22: 391-420.
- 378) Furumitsu Y, Inaba M, Yukioka K, et al. Levels of serum and synovial fluid pyridinium crosslinks in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 64-70.
- 379) Delmas PD, Eastell R, Garner P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6: S2-17.
- 380) Heaney RP. Is the paradigm shifting? *Bone* 2003; 33: 457-65.
- 381) Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV, et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone* 2009; 45: 1053-8.
- 382) 池上直己, 福原俊一, 下妻晃二郎ほか, 編集. 臨床のためのQOL評価ハンドブック. 東京; 医学書院: 2001.
- 383) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item shortform health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-83.
- 384) Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.
- 385) Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing healthrelated quality of life in clinical studies. *Ann Med* 2001; 33: 375-84.
- 386) Randell AG, Bhalerao N, Nguyen TV, et al. Quality of life in osteoporosis: reliability, consistency, and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1998; 25: 1171-9.
- 387) Lips P, Agnusdei D, Caulin F, et al. The development of a European questionnaire for quality of life in patients with vertebral osteoporosis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1996; 103: 84-5, discussion 86-8.
- 388) 高橋栄明, 岩谷力, 摺場和子ほか. 日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価質問表1999年度版. *日骨代謝誌* 1999; 17: 65-84.
- 389) 高橋栄明, 岩谷力, 摺場和子ほか. 日本骨代謝学会骨粗鬆症患者QOL評価質問表1999年度版の試用と2000年度版の作成. *日骨代謝誌* 2001; 18: 83-101.
- 390) Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, et al. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 449-56.
- 391) 村井肇, 佐藤光三, 井樋栄二ほか. 骨粗鬆症患者の脊柱変形とQOL. *Osteoporo Jpn* 2001; 9: 477-9.
- 392) 徳永邦彦, 遠藤直人, 石垣浩恵ほか. 円背が骨粗鬆症患者のQOLに及ぼす影響. *Osteoporo Jpn* 2001; 9: 480-4.
- 393) 遠藤直人, 徳永邦彦, 遠藤栄之助ほか. 骨粗鬆症における日常生活動作と運動機能の障害. QOLの観点から. *整災害* 2002; 45: 739-43.
- 394) 楊鴻生. 骨粗鬆症におけるQOL評価の役割. *Medicament News* 2003; 1753: 5-8.
- 395) 遠藤直人, 佐久間真由美. 骨粗鬆症患者QOL評価. *整形外科* 2003; 54: 973-7.
- 396) 楊鴻生. 薬物とQOL. 骨粗鬆症治療 2004; 3: 115-21.
- 397) Cooper C, Fogelman I, Melton LJ 3rd. Bisphosphonates and vertebral fracture: an epidemiological perspective. *Osteoporos Int* 1991; 2: 1-4.
- 398) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
- 399) Croog SH, Levine S, Testa MA, et al. The effects of antihypertensive therapy on the quality of life. *N Engl J Med* 1986; 314: 1657-64.
- 400) Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 2000; 160: 77-85.
- 401) Tanaka S, Endo N, Tsujino K. Effects of calcitonin treatment in patients with osteoporosis who developed acute lauendpan due to a new vertebral fracture. ECCE011-IOh. 2010.
- 402) Ohta H, Hamaya E, Taketsuna M, et al. Quality of life in Japanese women with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene and vitamin D: post hoc analysis of a postmarketing study. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 85-94.
- 403) 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会. 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ライン. *Osteoporo Jpn* 2012; 20: 33-55.
- 404) Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis-where do we go from here? *N Engl J*

- Med 2012; 366: 2048-51.
- 405) Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis-for whom and for how long? *N Engl J Med* 2012; 366:2051-3.
- 406) Sunyecz JA, Weisman SM. The role of calcium in osteoporosis drug therapy. *J Women's Health* 2005; 14: 180-92.
- 407) Nieves JW, Komar L, Cosman F, et al. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 18-24.
- 408) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書 日本人の食事摂取基準2015年版。
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000042626.pdf>
- 409) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1780-90.
- 410) Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, et al. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005119.
- 411) Xu L, McElduff P, D'Este C, Attia J. Does dietary calcium have a protective effect on bone fractures in women? A meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* 2004; 91: 625-34.
- 412) Nakamura K, Kurahashi N, Ishihara J, et al. Calcium intake and the 10-year incidence of self-reported vertebral fractures in women and men: the Japan Public Health Centre-based Prospective Study. *Br J Nutr* 2009; 101: 285-94.
- 413) Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552-9.
- 414) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fracture and bone loss in people aged 50 years and older: a meta analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
- 415) Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415-23.
- 416) 津川尚子. ビタミンDの栄養 岡野登志夫編 ビタミンDと疾患, 大阪, 医薬ジャーナル社 2014, 48-57.
- 417) 石井光一, 上西一弘, 石田裕美他. 簡便な「カルシウム自己チェック表」の開発とその信頼度の確定. *Osteoporo Jpn* 2005; 13: 497-502
- 418) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 29;341:c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691
- 419) Kuwabara A, Himeno M, Tsugawa N, et al. Hypovitaminosis D and K are highly prevalent and independent of overall malnutrition in the institutionalized elderly. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010; 19: 49-56.
- 420) Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K, et al. Improvement of vitamin D status in Japanese institutionalized elderly by supplementation with 800 IU of vitamin D(3). *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2009; 55: 453-8.
- 421) 上西一弘, 石田裕美, 津川尚子他 簡易ビタミンK摂取調査表の作成とその有効性の検討 *Osteoporo Jpn* 2011; 19: 513-518.
- 422) 斎藤充. 栄養と骨 水溶性ビタミン(1). *Clinical Calcium* 2009; 19: 1192-9
- 423) WHO Technical Report Series 921 Prevention and management of osteoporosis. 2003.
- 424) Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD000333.
- 425) Polidoulis I, Beyene J, Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure and strength in postmenopausal women--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2012; 23: 39-51.
- 426) Wayne PM, Kiel DP, Krebs DE, et al. The effects of Tai Chi on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 673-80.
- 427) Kelly GA, Kelly KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 177.
- 428) Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 836-41.
- 429) Gardner MM, Robertson MC, Campbell AJ. Exercise in preventing falls and fall related injuries in older people: a review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2000; 34: 7-17.
- 430) Wong AM, Lan C. Tai Chi and balance control. *Med Sport Sci* 2008; 52: 115-23.
- 431) Karlsson MK, Vonschewelov T, Karlsson C, et al. Prevention of falls in the elderly: a review. *Scand J Public Health* 2013; 41: 442-54.
- 432) Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, et al. Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 500-8.
- 433) Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miihunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women: a systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2004; 34: 753-78.
- 434) Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1208-14.
- 435) de Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, et al. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2009; 20: 2111-25.
- 436) Teixeira LE, Sileva KN, Imoto AM, et al. Progressive load training for the quadriceps muscle associated

- with proprioception exercises for the prevention of falls in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2010; 21: 589-96.
- 437) Sakamoto K, Endo N, Harada A, et al. Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized, controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for 15 s. *J Orthop Sci* 2013; 18: 110-20.
- 438) Sakai A, Oshige T, Zenke Y, et al. Unipedal standing exercise and hip bone mineral density in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 42-8.
- 439) Bemben DA, Bemben MG. Dose-response effect of 40 weeks of resistance training on bone mineral density in older adults. *Osteoporos Int* 2011; 22: 179-86.
- 440) Bolton KL, Egerton T, Wark J, et al. Effects of exercise on bone density and falls risk factors in post-menopausal women with osteopenia: a randomised controlled trial. *J Sci Med Sport* 2012; 15: 102-9.
- 441) Wayne PM, Kiel DP, Buring JE, et al. Impact of Tai Chi exercise on multiple fracture-related risk factors in post-menopausal osteopenic women: a pilot pragmatic, randomized trial. *BMC Complement Altern Med*; 12: 7.
- 442) Ashe MC, Gorman E, Khan KM, et al. Does frequency of resistance training affect tibial cortical bone density in older women? A randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2013; 24: 623-32.
- 443) Smulders E, Weerdesteyn V, Groen BE, et al. Efficacy of a short multidisciplinary falls prevention program for elderly persons with osteoporosis and a fall history: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 1705-11.
- 444) Sakamoto K, Endo N, Harada A, et al. Why not use your own body weight to prevent falls? A randomized, controlled trial of balance therapy to prevent falls and fractures for elderly people who can stand on one leg for 15s. *J Orthop Sci* 2013; 18: 110-20.
- 445) Korpelainen R, Keinanen-Kiukaanniemi S, Nieminen P, et al. Long-term outcomes of exercise: follow-up of a randomized trial in older women with osteopenia. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1548-56.
- 446) Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in post-menopausal osteoporotic women treated with alendronate. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 157-63.
- 447) Zambito A, Bianchini D, Gatti D, et al. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain due to multiple vertebral fractures: a randomized, double blind, clinical study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1541-5.
- 448) Rossini M, Viapiana O, Gatti D, et al. Capacitively coupled electric field for pain relief in patients with vertebral fractures and chronic pain. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 735-40.
- 449) Huang LQ, He HC, He CQ, et al. Clinical update of pulsed electromagnetic fields on osteoporosis. *Chin Med J* 2008; 121: 2095-9.
- 450) Bonaiuti D, Arioli G, Diana G, et al. SIMFER Rehabilitation treatment guidelines in postmenopausal and senile osteoporosis. *Eura Medicophys* 2005; 41: 315-37.
- 451) Papa L, Mandara A, Bottali M, et al. A randomized control trial on the effectiveness of osteopathic manipulative treatment in reducing pain and improving the quality of life in elderly patients affected by osteoporosis. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2012; 9: 179-83.
- 452) Knopp JA, Diner BM, Blitz M, et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1281-90.
- 453) Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, et al. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 17-38.
- 454) Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, et al. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* 2007; 27: 425-34.
- 455) Iwamoto J, Makita K, Sato Y, et al. Alendronate is more effective than elcatonin in improving pain and quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2735-42.
- 456) Cauley JA, Black D, Boonen S, et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled HORIZON Pivotal Fracture Trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 984-92.
- 457) Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, et al. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2141-50.
- 458) Dominguez LJ, Galioto A, Ferlisi A, et al. Intermittent intramuscular clodronate therapy: a valuable option for older osteoporotic women. *Age Ageing* 2005; 34: 633-6.
- 459) Iwamoto J, Takeda T, Sato Y, et al. Comparison of effect of treatment with etidronate and alendronate on lumbar bone mineral density in elderly women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2005; 46: 750-8.
- 460) Yoshioka T, Okimoto N, Okamoto K, et al. A comparative study of the effects of daily minodronate and weekly alendronate on upper gastrointestinal symptoms, bone resorption, and back pain in postmenopausal osteoporosis patients. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 153-60.
- 461) Hadji P, Ziller V, Gamerding D, et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate—a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2043-51.
- 462) Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int* 2011; 22: 2709-19.

- 463) Yamamoto T, Taketsuna M, Guo X, et al. The safety and effectiveness profile of daily teriparatide in a prospective observational study in Japanese patients with osteoporosis at high risk for fracture: interim report. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 699-708.
- 464) Rajzbaum G, Grados F, Evans D, et al. Treatment persistence and changes in fracture risk, back pain, and quality of life amongst patients treated with teriparatide in routine clinical care in France: results from the European Forsteo Observational Study. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 69-75.
- 465) Genant HK, Halse J, Briney WG, et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1027-34.
- 466) Nevitt MC, Chen P, Dore RK et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 273-80.
- 467) Nevitt MC, Chen P, Kiel DP, et al. Reduction in the risk of developing back pain persists at least 30 months after discontinuation of teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1630-7.
- 468) Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *Cmaj* 2006; 175: 52-9.
- 469) Jakob F, Oertel H, Langdahl B, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis pre-treated with bisphosphonates: 36-month results from the European Forsteo Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 87-97.
- 470) Ohtori S, Yamashita M, Inoue G, et al. L2 spinal nerve-block effects on acute low back pain from osteoporotic vertebral fracture. *J Pain* 2009; 10: 870-5.
- 471) Carette S, Marcoux S, Truchon R, et al. A controlled trial of corticosteroid injections into facet joints for chronic low back pain. *N Engl J Med* 1991; 325: 1002-7.
- 472) Scott NA, Guo B, Barton PM, et al. Trigger point injections for chronic non-malignant musculoskeletal pain: a systematic review. *Pain Med* 2009; 10: 54-69.
- 473) Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 557-68.
- 474) Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009; 361: 569-79.
- 475) Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM, et al. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures: three-months follow-up in a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2009; 34: 1349-54.
- 476) Rousing R, Hansen KL, Andersen MO, et al. Twelve-months follow-up in forty-nine patients with acute/semiacute osteoporotic vertebral fractures treated conservatively or with percutaneous vertebroplasty: a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2010; 35: 478-82.
- 477) Blasco J, Martinez-Ferrer A, Macho J, et al. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1159-66.
- 478) Klazen CA, Lohle PN, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1085-92.
- 479) Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1016-24.
- 480) Boonen S, Van Meirhaeghe J, Bastian L, et al. Balloon kyphoplasty for the treatment of acute vertebral compression fractures: 2-year results from a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1627-37.
- 481) Robinson Y, Olerud C. Olerud, Vertebroplasty and kyphoplasty--a systematic review of cement augmentation techniques for osteoporotic vertebral compression fractures compared to standard medical therapy. *Maturitas* 2012; 72: 42-9.
- 482) Ma XL, Xing D, Ma JX, et al. Balloon kyphoplasty versus percutaneous vertebroplasty in treating osteoporotic vertebral compression fracture: grading the evidence through a systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2012; 21: 1844-59.
- 483) Mudano AS, Bian J, Cope JU, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty are associated with an increased risk of secondary vertebral compression fractures: a population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 819-26.
- 484) Solomon DH, Avon J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2414-9.
- 485) Blouin J, Dragomir A, Moride Y, et al. Impact of noncompliance with alendronate on the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 117-27.
- 486) Adachi I, Lynch N, Middelhoven H, et al. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: A review. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2007; 8: 97-102.
- 487) Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, et al. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone* 2007; 41: 882-7.
- 488) Sunyecz JA, Mucha L, Baser O, et al. Impact of compliance and persistence with bisphosphonate therapy on health care costs and utilization. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1421-9.
- 489) Berecki-Gisolf J, Hockey R, Dobson A. Adherence to bisphosphonate treatment by elderly women. *Menopause* 2008; 15: 984-90.
- 490) Ringe JD, Christodoulakos GE, Mellstrom D, et al. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 2677-87.
- 491) Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, et al. Patient adherence to osteoporosis medications. *Drug Aging*

- 2007; 24: 37-55.
- 492) Roerholt C, Eiken P, Abrahamsen B. Initiation of anti-osteoporotic therapy in patients with recent fractures: a nationwide analysis of prescription rates and persistence. *Osteoporos Int* 2009; 20: 299-307.
- 493) Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int* 2011; 22: 741-53.
- 494) Blalock SJ, DeVellis BM, Patterson CC, et al. Effects of an osteoporosis prevention program incorporating tailored educational materials. *Am J Health Promot* 2002; 16: 146-56.
- 495) Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1117-23.
- 496) Eisman JA, Bogack ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2039-46.
- 497) Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomized controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.
- 498) Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplementation with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d2040.
- 499) 日本産婦人科学会,日本更年期医学会編. ホルモン補充療法ガイドライン2009年度版.
- 500) Martino S, Disch D, Dowsett SA, et al. Safety assessment of raloxifene over eight years in a clinical trial setting. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1441-52.
- 501) Layton D, Clarke A, Wilton LV, et al. Safety profile of raloxifene as used in general practice in England: results of a prescription-even monitoring study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 490-50.
- 502) Iikuni N, Hamaya E, Nihojima S, et al. Safety and effectiveness profile of raloxifene in long-term, prospective postmarketing surveillance. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 674-82.
- 503) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. 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 of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 365-83.
- 504) Michaelsson K, Melhus H, Lemming EW, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013; 346: f228.
- 505) Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012; 98: 920-5.
- 506) Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 35-41.
- 507) Bauer DC. Calcium supplements and fracture prevention. *N Engl J Med* 2013; 369: 1537-43.
- 508) Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 277-85.
- 509) Lamke B, Sjoberg H-E, Sylven M. Bone mineral content in women with Colles' fracture: effect of calcium supplementation. *Acta Orthop Scand* 1978; 49: 143-6.
- 510) Riis B, Thomsen K, Christiansen C. Does calcium supplementation prevent postmenopausal bone loss? A double-blind, controlled clinical study. *N Engl J Med* 1987; 316: 173-7.
- 511) Hansson T, Roos B. The effect of fluoride and calcium on spinal bone mineral content: a controlled, prospective (3 years) study. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 315-7.
- 512) Smith EL, Gilligan C, Smith PE, et al. Calcium supplementation and bone loss in middle-aged women. *Am Soc Clin Nutr* 1989; 50: 833-42.
- 513) Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effects of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878-83.
- 514) Prince RL, Smith M, Dick IM, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis: A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1189-95.
- 515) Nelson ME, Fisher EC, Dilmanian FA, et al. A 1 year walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women: effects on bone. *Am Soc Clin Nutr* 1991; 53: 1304-11.
- 516) Elders PJM, Netelenbos JC, Lips P, et al. Calcium supplementation reduces vertebral bone loss in perimenopausal women: a controlled trial in 248 women between 46 and 55 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 533-40.
- 517) Reid IR, Ames RW, Evans MC, et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 460-4.
- 518) Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 1994; 124: 1060-64.
- 519) Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994; 4: 245-52.
- 520) Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994; 120: 98-103.

- 521) Prince R, Devine A, Dick I, et al. The effect of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1068-75.
- 522) Recker RR, Hinders S, Davies M, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961-6.
- 523) Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, et al. Long term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone levels, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 168-74.
- 524) Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Radomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006; 119: 777-85.
- 525) Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
- 526) Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003-6.
- 527) Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, et al. Effects of calcium supplementation on clinical fracture and bone structure: results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 2006; 166: 869-75.
- 528) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principle results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-32.
- 529) 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会編. ホルモン補充療法ガイドライン 2011年度版.
- 530) Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14: 302-20.
- 531) North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-71.
- 532) Santen RJ, Allred DC, Ardin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(7 Suppl 1): s1-s66.
- 533) Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific postmenopausal hormone therapies on bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1737-46.
- 534) Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. *Alendronate/Estrogen Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720-6.
- 535) Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
- 536) Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 372-9.
- 537) Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. *Climacteric* 2010; 13: 72-83.
- 538) Schaefers M, Muysers C, Alexandersen P, et al. Effect of microdose transdermal 17beta-estradiol compared with raloxifene in the prevention of bone loss in healthy postmenopausal women: a 2-year, randomized, double-blind trial. *Menopause* 2009; 16: 559-65.
- 539) Minaguchi H, Uemura T, Shirasu K, et al. Effect of estriol on bone loss in postmenopausal Japanese women: a multicenter prospective open study. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22: 259-65.
- 540) Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
- 541) Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskeletal Disord* 2001; 2: 7
- 542) Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sorensen OH, et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women - results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000; 36: 181-93.
- 543) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture reducing potential of hormone replacement therapy on a population level. *Maturitas* 2006; 54: 285-93.
- 544) Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1-9.
- 545) Lees B, Stevenson JC. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17 beta and dydrogesterone. *Osteoporos Int* 2001; 12: 251-8.
- 546) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Women's Health Initiative Steering Committee. JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- 547) Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176-86.
- 548) Hagino H, Takano T, Fukunaga M et al. Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 183-9.
- 549) Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, et al. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3618-28.
- 550) Shiraki M, Kushida K, Yamazaki K, et al. Effects of 2

- years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr J* 1996; 43: 211-20.
- 551) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 560-9.
- 552) O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 531-42.
- 553) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
- 554) Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, et al. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 230-6.
- 555) Sato Y, Inose M, Higuchi I, et al. Changes in the supporting muscles of the fractured hip in elderly women. *Bone* 2002; 30: 325-30.
- 556) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113-8.
- 557) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-51.
- 558) 伊丹康人, 藤田拓男, 井上哲郎ほか. Alfacalcidol(1 α -OH-D 3) の骨粗鬆症に対する効果; 多施設二重盲検法による比較. 医学のあゆみ 1982; 123: 958-9.
- 559) Ott SM, Chesnut CH 3rd. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 267-74.
- 560) Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: the Yamagata Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med* 2004; 117: 549-55.
- 561) Hayashi Y, Fujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1 α -hydroxy-vitamin D3. *J Bone Mineral Metab* 1992; 10: 184-8.
- 562) Tilyard MW, Spears GF, Thompson J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357-62.
- 563) Uchiyama Y, Higuchi Y, Takeda S, et al. ED-71, a vitamin D analog, is a more potent inhibitor of bone resorption than alfacalcidol in an estrogen-deficient rat model of osteoporosis. *Bone* 2002; 30: 582-8.
- 564) Harada S, Mizoguchi T, Kobayashi Y, et al. Daily Administration of Eldecalcitol (ED-71), an Active Vitamin D Analog, Increases Bone Mineral Density by Suppressing RANKL Expression in Mouse Trabecular Bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 461-73.
- 565) Kikuta J, Kawamura S, Okiji F, et al. Sphingosine-1-phosphate-mediated osteoclast precursor monocyte migration is a critical point of control in antibone-resorptive action of active vitamin D. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 7009-13.
- 566) de Freitas PH, Hasegawa T, Takeda S, et al. Eldecalcitol, a second-generation vitamin D analog, drives bone minimodeling and reduces osteoclastic number in trabecular bone of ovariectomized rats. *Bone* 2011; 49: 335-42.
- 567) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ, 新薬の承認に関する情報, エルデカルシトール「5.臨床に関する概要評価」
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100025/index.html>
- 568) Matsumoto T, Miki T, Hagino H, et al. A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5031-6.
- 569) Matsumoto T, Kubodera N. ED-71, a new active vitamin D3, increases bone mineral density regardless of serum 25(OH)D levels in osteoporotic subjects. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 584-6.
- 570) Matsumoto T, Takano T, Saito H, et al. Vitamin D analogs and bone: preclinical and clinical studies with eldecalcitol. *BoneKEy Rep* 2014; 3: 513
- 571) Nakamura T, Takano T, Fukunaga M, et al. Eldecalcitol is more effective for the prevention of osteoporotic fractures than alfacalcidol. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 417-22.
- 572) Iwamoto J, Sato Y. Eldecalcitol improves chair-rising time in postmenopausal osteoporotic women treated with bisphosphonates. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 51-9.
- 573) 斎藤公男, 宮腰尚久, 松永俊樹ほか. エルデカルシトールが閉経後骨粗鬆症患者の体幹筋力と静的・動的バランスに与える影響. *Osteoporo Jpn* 2014; 22: 72-5.
- 574) Okano T, Shimomura Y, Yamane M, et al. Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem* 2008; 283: 11270-9.
- 575) Shearer MJ, Vitamin K. *Lancet* 1995; 345: 229-34.
- 576) Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 17: 1201-8.
- 577) Hart JP, Shearer MJ, Klenerman L, et al. Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K1 in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1268-9.
- 578) Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Low plasma phylloquinone concentration is associated with high incidence of vertebral fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 79-85.
- 579) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:

- 719-24.
- 580) Shiraki M, Yamazaki Y, Shiraki Y, et al. High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 578-84.
- 581) Shiraki M, Itabashi A. Short-term menatetrenone therapy increases gamma-carboxylation of osteocalcin with a moderate increase of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a randomized prospective study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 333-40.
- 582) 折茂肇, 藤田拓男, 小野村敏信ほか. 骨粗鬆症に対留Ea-0167(Menatetrenone)の臨床評価 - アルファカルシドールを対照とした臨床第III相多施設二重盲検比較試験. *臨床評価* 1992; 20: 45-100.
- 583) Orimo H, Shiraki M, Tomita A, et al. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 106-12.
- 584) Purwosunu Y, Muhamarram, Rachman IA, et al. Vitamin K2 treatment for postmenopausal osteoporosis in Indonesia. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 230-4.
- 585) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515-21.
- 586) Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K2 and vitamin D3 on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002; 41: 211-21.
- 587) WHO scientific group. WHO Technical Report Series 921 Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization; Geneva 2003.
- 588) Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF Study): A phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 66-75.
- 589) Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 166: 1256-61.
- 590) Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D. Vitamin K to prevent fractures in older women: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009; 13: iii-xi, 1-134.
- 591) Jiang Y, Zhang ZL, Zhang ZL et al. Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 121-7.
- 592) Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease, Fourth Edition: From the Laboratory to the Patient. Academic Press. Sandiego; 2000.
- 593) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, et al. Therapeutic effects of alendronate 35mg once weekly and 5mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 382-8.
- 594) Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, et al. Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5-mg once-daily dosage regimen. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 405-13.
- 595) Hagino H, Kishimoto H, Ohishi H, et al. Efficacy, tolerability and safety of once-monthly administration of 75mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: A comparison with a 2.5mg once-daily dosage regimen. *Bone* 2013; 59: 44-52.
- 596) Okazaki R, Hagino H, Ito M, et al. Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1737-45.
- 597) Hagino H, Nishizawa Y, Sone T, et al. A double-blinded head-to-head trial of minodronate and alendronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2009; 44: 1078-84.
- 598) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
- 599) Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728-37.
- 600) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1429-37.
- 601) Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD004523.
- 602) Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-9.
- 603) 米田俊之, 萩野浩, 杉本利嗣, ほか. ビスフォスフォネート関連頸骨壊死に対するポジションペーパー(改訂追補2012年版). ビスフォスフォネート関連頸骨壊死検討委員会 2012.
- 604) Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2267-94.
- 605) Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. 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* 2014;29: 1-23.
- 606) Bock O, Boerst H, Thomasius FE, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 144-8.
- 607) Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32: 219-28.
- 608) Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus,

- stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *BMJ* 2010; 341: c4444.
- 609) Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304: 657-63.
- 610) McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013; 126: 13-20.
- 611) Shiota E, Tsuchiya K, Yamaoka K, et al. Effect of intermittent cyclical treatment with etidronate disodium (HEBP) and calcium plus alphacalcidol in postmenopausal osteoporosis. *J Orthop Sci* 2001; 6: 133-6.
- 612) 藤田拓男, 折茂肇, 井上哲郎ほか. 退行期骨粗鬆症に対するアルファカルシドールを対照としたエチドロン酸二ナトリウム(EHDP)の二重盲検比較試験. *Clin Eval* 1993; 21: 261-302.
- 613) 折茂肇, 藤田拓男, 井上哲郎. 骨粗鬆症に対するEHDPの用法設定試験(第1報、第2報). *基礎と臨床* 1994; 28: 487-540.
- 614) Masud T, Mulcahy B, Thompson AV, et al. Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 346-9.
- 615) Herd RJ, Balena R, Blake GM, et al. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2-year, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Med* 1997; 103: 92-9.
- 616) Lyristis GP, Tsakalakos N, Paspati I, et al. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: A four-year study. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 354-60.
- 617) Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1-year follow-up). *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2784-91.
- 618) Montessori ML, Scheele WH, Netelenbos JC, et al. The use of etidronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal osteopenia: results of three years of treatment. *Osteoporos Int* 1997; 7: 52-8.
- 619) Pacifici R, McMurtry C, Vered I, et al. Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women: a preliminary comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 747-53.
- 620) Pouilles JM, Tremolieres F, Roux C, et al. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos Int* 1997; 7: 213-8.
- 621) Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1265-71.
- 622) Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
- 623) Wimalawansa SJ. A four-year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1998; 104: 219-26.
- 624) Shiraki M, Nakamura T, Fukunaga M, et al. A multicenter randomized double-masked comparative study of different preparations of alendronate in osteoporosis - monthly (four weeks) intravenous versus once weekly oral administrations. *Curr Med Res Opin* 2012; 28:1-11.
- 625) Imai K. Alendronate sodium hydrate (oral jelly9 for the treatment of osteoporosis: review of a novel, easy to swallow formulation. *Clin Interv Aging* 2013;8:681-8.
- 626) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab* 2004; 22:462-8.
- 627) Antoniucci DM, Vittinghoff E, Palermo L, et al. Vitamin D insufficiency does not affect response of bone mineral density to alendronate. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1259-66.
- 628) Ralston SH, Binkley N, Boonen S, et al. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 2011; 88:4 85-94.
- 629) Barone S, Giusti A, Pioli G, et al. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 752-7.
- 630) Felsenberg D, Bock O, Borst H, et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2011;11:34-45.
- 631) Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD001155.
- 632) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.
- 633) Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 468-74.
- 634) Schwartz AV, Bauer DS, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fracture in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25:976-82.
- 635) Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severe impaired renal function: an analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 503-8.
- 636) Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Does alendronate reduce the risk of fracture in men?: a meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskeletal Disord* 2005; 6: 39.
- 637) Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. *Arch Intern Med* 2000;

- 160: 77-85.
- 638) Kawate H, Ohnaka K, Adachi M, et al. Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 123-31.
- 639) Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. III. Meta-Analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517-23.
- 640) Harris ST, Watts NB, Li Z, Chines AA, et al. Two-year efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 757-64.
- 641) Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 719-25.
- 642) McClung MR, Zanchetta JR, Racewicz A, et al. Efficacy and safety of risedronate 150-mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis: 2-year data. *Osteoporos Int* 2013; 24: 293-9.
- 643) Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006-13.
- 644) Boonen S, Klemes AB, Zhou X, et al. Assessment of the relationship between age and the effect of risedronate treatment in women with postmenopausal osteoporosis: a pooled analysis of four studies. *J Amer Ger Soc* 2010; 58: 658-63.
- 645) Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, et al. A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 469-78.
- 646) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 296: 235-42.
- 647) 西沢良記. ミノドロン酸水和物後期第II相臨床試験—退行期骨粗鬆症患者に対する臨床試験—. 薬理と臨床 2008; 18 (Suppl.1): S315-27.
- 648) 廣瀬正幸, 金山康秀, 土屋廣起ほか. 原発性骨粗鬆症患者における新規ビスホスホネート製剤ミノドロネートの臨床効果に関する研究. 整形外科, 2013; 64: 1159-64.
- 649) 上村幹男, 池上章太, 平林洋樹ほか. 原発性骨粗鬆症に対するミノドロネートとリセドロネートの臨床効果(骨代謝マーカーおよび骨密度)に関する比較検討. 新薬と臨床, 2012; 61: 493-500.
- 650) 萩野浩. 日本人骨粗鬆症患者におけるミノドロン酸の骨折予防効果に対する検討. *Clinical Calcium* 2009; 19: 75-84.
- 651) Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, et al. Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 439-46.
- 652) Sakai A, Ikeda S, Okimoto N, et al. Clinical efficacy and treatment persistence of monthly minodronate for osteoporotic patients unsatisfied with, and shifted from, daily or weekly bisphosphonates: the BP-MUSASHI study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2245-53.
- 653) 下田順一. アレンドロネート効果不十分例に対するミノドロネートの使用経験. *Osteoporo Jpn* 2010; 18: 739-44.
- 654) Ito M, Sone T, Fukunaga M. Effect of minodronate hydrate on hip geometry in Japanese women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 334-41.
- 655) Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, et al. Number and severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral fractures in Japanese women with osteoporosis: results from the minodronate trial. *J Bone Miner Metab* 2013; 31: 544-50.
- 656) 藤田拓男, 大植睦, 藤井芳夫ほか. ミノドロネートの鎮痛作用. *Osteoporo Jpn* 2010; 18: 303-8.
- 657) 吉田顕. 原発性骨粗鬆症患者に対する新規ビスホスホネート製剤ミノドロン酸水和物(ボノテオ錠)の初期治療効果に関する検討(第2報) 痛み緩解効果に関する検討. 新薬と臨床 2010; 59: 939-49.
- 658) Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-yr results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008; 35: 488-97.
- 659) Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-yr data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1769-78.
- 660) Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-yr results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.
- 661) Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 yr results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 654-61.
- 662) Stakked JA, Lakatos P, Lorenc R, et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 yr: the MOBILE long-term extension. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 955-60.
- 663) Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 yr: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1747-56.
- 664) Nakamura T, Ito M, Hashimoto J, et al. Clinical efficacy and safety of monthly oral ibandronate 100 mg versus monthly intravenous ibandronate 1 mg in Japanese patients with primary osteoporosis. *Osteoporos Int* 2015 May 23. [Epub ahead of print]
- 665) Nakamura T, Mizunuma H, Itabashi A, et al. Intravenous injections of ibandronate for six month increase bone mass in Japanese osteoporosis subjects. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl 1): S182 (Abst SA355).
- 666) Nakamura T, Nakano T, Ito M, et al. Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous Ibandronate Versus 2.5 mg/day oral Risedronate in patients with primary osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2013; 93: 137-46.
- 667) Sebba AI, Emkey RD, Kohles JD, et al. Ibandronate dose response is associated with increases in bone mineral density and reductions in clinical fractures: results of a meta-analysis. *Bone* 2009; 44: 423-7.

- 668) Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of nonvertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 237-45.
- 669) Cranney A, Wells GA, Yetisir E, et al. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data. *Osteoporos Int* 2009; 20: 291-7.
- 670) Sambrook P, Cranney A, Adachi JD. Risk reduction of non-vertebral fractures with intravenous ibandronate: post-hoc analysis from DIVA. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 599-604.
- 671) Miller PD, Recker RR, Harris S, et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 349-57.
- 672) Harris ST, Reginster JY, Harley C, et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of IBandronate Efficacy (VIBE) database fracture study. *BONE* 2009; 44: 758-65.
- 673) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ. 新薬の承認に関する情報、イバンドロン酸ナトリウム水和物「9. 臨床概要」
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300093/index.html>
- 674) Lewiecki EM, Babbitt AM, Piziak VK, et al. Adherence to and gastrointestinal tolerability of monthly oral or quarterly intravenous ibandronate therapy in women with previous intolerance to oral bisphosphonates: A 12-month, open-label, prospective evaluation. *Clin Ther* 2008; 30: 605-21.
- 675) Derman R, Kohles JD, Babbitt A. Gastrointestinal tolerability with ibandronate after previous weekly bisphosphonate treatment. *Clin Interv Aging* 2009; 4: 357-65.
- 676) Hadji P, Felsenberg D, Amling M, et al. The non-interventional BonViva intravenous versus alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 339-47.
- 677) Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-29.
- 678) Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-34.
- 679) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA* 1999; 282: 637-45.
- 680) Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3609-17.
- 681) Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1514-24.
- 682) Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, et al. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1140-3.
- 683) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313-6.
- 684) Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003; 33: 293-300.
- 685) Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
- 686) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1923-34.
- 687) Kaufman JM, Palacios S, Silverman S, et al. An evaluation of the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) as an indicator of treatment efficacy: the effects of bazedoxifene and raloxifene on vertebral, nonvertebral, and all clinical fractures as a function of baseline fracture risk assessed by FRAX®. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2561-9.
- 688) Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, et al. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. *Ann Intern Med* 2008; 148: 637-46.
- 689) Scharla S, Oertel H, Helsberg K, et al. Skeletal pain in postmenopausal women with osteoporosis: prevalence and course during raloxifene treatment in a prospective observational study of 6 months duration. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2393-402.
- 690) Nakamura T, Liu JL, Morii H, et al. Effect of raloxifene on clinical fractures in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 414-8.
- 691) Yoh K, Hamaya E, Urushihara H, et al. Quality of life in raloxifene-treated Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a prospective, postmarketing observational study. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1757-66.
- 692) Grady D, Cauley JA, Stock JL, et al. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med* 2010; 123: 469.e1-7.
- 693) Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 524-8.
- 694) Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, et al. Effect of raloxifene

- on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2003; 14: 793-800.
- 696) Takeuchi Y, Hamaya E, Taketsuna M, et al. Safety of 3-year raloxifene treatment in Japanese postmenopausal women aged 75 years or older with osteoporosis: a postmarketing surveillance study. *Menopause*. 2015 Mar 9. [Epub ahead of print]
- 697) Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005; 146: 3999 - 4008.
- 698) Peano BJ, Crabtree JS, Komm BS, et al. Effects of various selective estrogen receptor modulators with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology* 2009; 150: 1897-903.
- 699) Palacios S. Efficacy and safety of bazedoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1553-63.
- 700) de Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010; 13: 210-8.
- 701) Taylor HS. Approaching the ideal selective estrogen receptor modulator for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Formulary*. 2010;45:52-61
<http://formularyjournal.modernmedicine.com/formulary/article/articleDetail.jsp?id=656934>
- 702) B.S. Komm, A.A. Chines, et al. Bazedoxifene: the evolving role of third-generation selective estrogen-receptor modulators in the management of post-menopausal osteoporosis, *Ther. Adv. Musculoskelet.* 2012; 4: 21-34.
- 703) Barry S. Komm, Arkadi A. Chines Review: An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. *Maturitas* 2012; 71: 221-6.
- 704) Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143: 207-22.
- 705) de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011; 22: 567-76.
- 706) Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2012; 23: 351-63.
- 707) Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. *Menopause* 2015; 22: 806-13.
- 708) Itabashi A, Yoh K, Chines AA, et al. Effects of bazedoxifene on bone mineral density, bone turnover, and safety in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 519-29.
- 709) Itabashi A, Yoh K, Chines AA, et al. Bridging analysis of the efficacy and safety of bazedoxifene in Japanese and global populations of postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab*. 2014; 33: 61-72.
- 710) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Bazedoxifene reduces vertebral and clinical fractures in postmenopausal women at high risk assessed with FRAX. *Bone* 2009; 44: 1049-54.
- 711) Ström O, Borgström F, Kleman M, et al. FRAX and its applications in health economics-cost-effectiveness and intervention thresholds using bazedoxifene in a Swedish setting as an example. *Bone* 2010; 47: 430-7.
- 712) Borgström F, Ström O, Kleman M, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene incorporating the FRAX1 algorithm in a European perspective. *Osteoporos Int* 2011; 22: 955-65.
- 713) Hiligsmann M, Ben Sedrine W, Reginster JY. Cost-Effectiveness of Bazedoxifene Compared With Raloxifene in the Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women *J Bone Miner Res* 2013; 28: 807-15.
- 714) Kim K, Svedbom A, Luo X, et al Comparative cost-effectiveness of bazedoxifene and raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Europe, using the FRAX algorithm. *Osteoporos Int* 2014; 25: 325-37.
- 715) 楠井生, 坂田敏郎. バゼドキシフェンのTRACP-5bによる治療効果判定および疼痛とQOL向上に対する効果の検討. *Osteoporos Jpn* 2015; 23: 199-206.
- 716) Ohta H, Solanki J. Incorporating bazedoxifene into the treatment paradigm for postmenopausal osteoporosis in Japan. *Osteoporos Int* 2015; 26: 849-63.
- 717) Ellis AG, Reginster JY, Luo X, et al. Indirect comparison of bazedoxifene vs oral bisphosphonates for the prevention of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1617-26.
- 718) Ikegami M, Ejiri S, Ozawa H. Histochemical and autoradiographic studies on elcatonin internalization and intracellular movement in osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 25-37.
- 719) Ito A, Kumamoto E, Takeda M, et al. Mechanisms for ovariectomy-induced hyperalgesia and its relief by calcitonin: participation of 5-HT1A-like receptor on C-afferent terminals in substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *J Neurosci*. 2000; 20: 6302-8.
- 720) Ito A, Takeda M, Yoshimura T, et al. Anti-hyperalgesic effects of calcitonin on neuropathic pain interacting with its peripheral receptors. *Mol Pain*. 2012; 8: 42.
- 721) Yoshimura T, Ito A, Saito SY, et al. Calcitonin ameliorates enhanced arterial contractility after chronic constriction injury of the sciatic nerve in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26: 315-21.
- 722) 藤田拓男, 井上哲郎, 折茂肇ほか. 骨粗鬆症に対するエルカトニンの効果. プラセボを対照薬とした多施設二重盲検比較試験. 医学のあゆみ 1990; 152: 261-282.
- 723) Orimo H, Morii H, Inoue T, et al. Effect of elcatonin on involutional osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 1996; 14: 73-78.

- 724) Ushiroyama T, Ikeda A, Sakai M, et al. Effects of the combined use of calcitonin and 1 alpha-hydroxycholecalciferol on vertebral bone loss and bone turnover in women with postmenopausal osteopenia and osteoporosis: a prospective study of long-term and continuous administration with low dose calcitonin. *Maturitas* 2001; 40: 229-38.
- 725) Meschia M, Brincat M, Barbacini P, et al. A clinical trial on the effects of a combination of elcagon (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 17-20.
- 726) Fujita T, Fujii Y, Goto B, et al. A three-year comparative trial in osteoporosis treatment: Effect of combined alfalcacitol and elcagon. *J Bone Miner Metab* 1997; 15: 223-6.
- 727) 井上旬二. カルシトニン長期使用例の骨密度変化について. *Osteoporosis Jpn* 2004; 12: 601-6.
- 728) Rico H, Hernandez ER, Revilla M, et al. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992; 16: 131-8.
- 729) Rico H, Revilla M, Hernandez ER, et al. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 181-5.
- 730) 伊丹康人, 井上哲郎, 高橋栄明ほか. 老人性骨粗鬆症に伴う腰背痛に対するエルカトニンの効果; 多施設二重盲検法による4:1用量比の群間比較. *医学のあゆみ* 1982; 120: 1180-95.
- 731) 中野哲雄. 骨粗鬆症性椎体圧迫骨折による急性疼痛に対するカルシトニン製剤(エルカトニン)の効果 セミブラインド化無作為化比較試験による検討. *Osteopor Jpn* 2011; 19: 151-6.
- 732) 中村正生, 清水克時. 腰下肢痛を伴う骨粗鬆症症例に対する日本語版Roland-Morris Disability Questionnaireを用いたQOL評価 エルカトニン製剤投与下での疼痛に関連するQOL改善についての検討. *Osteopor Jpn* 2008; 16: 333-41.
- 733) Takakuwa M, Iwamoto J. Elcagon in combination with risedronate is more effective than risedronate alone for relieving back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Biol Pharm Bull* 2012; 35: 1159-65.
- 734) Yoh K, Tanaka K, Ishikawa A, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in Japanese osteoporotic patients and its improvement by elcagon treatment. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 167-73.
- 735) Peichl P, Marteau R, Griesmacher A, et al. Salmon calcitonin nasal spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 243-52.
- 736) 萩野浩, 岡野徹, 楠城薈朗ほか. 大腿骨近位部骨折症例の術後評価におけるカルシトニン製剤の効果-ADL, QOL改善効果に関する検討. *Osteopor Jpn* 2014; 22: 379-86.
- 737) 中野哲雄, 越智龍弥, 稲葉大輔ほか. 大腿骨頸部・転子部骨折症例に対するエルカトニン投与が術後リハビリテーションに及ぼす影響の検討 ランダム化比較試験. *Osteopor Jpn* 2009; 17: 692-6.
- 738) 小林真司, 小林なぎさ. 骨粗鬆症を有する女性の大腿骨近位部骨折に対するカルシトニン製剤の鎮痛効果. *日本ペインクリニック学会誌* 2013; 20:79-82.
- 739) Yoh K, Uzawa T, Orito T, et al. Improvement of Quality of Life (QOL) in Osteoporotic Patients by Elcagon Treatment: A Trial Taking the Participants' Preference into Account. *Jpn Clin Med* 2012; 3: 9-14.
- 740) Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1846-53.
- 741) Hodson AB, Kisiel M, Adachi JD, et al. Histomorphometric evidence for increased bone turnover and cortical thickness without increased cortical porosity after 2 years of cyclical hPTH(1-34) therapy in women with severe osteoporosis. *Bone* 2000; 27: 311-8.
- 742) Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932-41.
- 743) Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 539-43.
- 744) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Effects of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 2010; 47: 493-502.
- 745) Finkelstein JS, Wyland JJ, Jee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1838-45.
- 746) Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 503-11.
- 747) Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 962-70.
- 748) Finkelstein JS, Wyland JJ, Leder BZ, et al. Effects of teriparatide retreatment in osteoporotic men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2495-501.
- 749) Cosman F, Nieves JW, Zion M, et al. Retreatment with teriparatide one year after the first teriparatide course in patients on continued long term alendronate. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1110-5.
- 750) Kurland ES, Heller SL, Diamond B, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int* 2004; 15: 992-7.
- 751) Marcus R, Wang O, Satterwhite J, et al. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 18-23.
- 752) Oglesby AK, Minshall ME, Shen W, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on Health-Related Quality of Life in established postmenopausal osteoporosis: results from the

- teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women. *J Rheumatol* 2003; 30: 1579-83.
- 753) Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4528-35.
- 754) McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1762-8.
- 755) Miyauchi A, Matsumoto T, Shigeta H, et al. Effect of teriparatide on bone mineral density and biochemical markers in Japanese women with postmenopausal osteoporosis: a 6-month dose-response study. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 624-34.
- 756) Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17.
- 757) Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-55.
- 758) Shiraki M, Sugimoto T, Nakamura T. Effects of a single injection of teriparatide on bone turnover markers in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 219-26.
- 759) Sugimoto T, Nakamura T, Nakamura Y, et al. Profile of changes in bone turnover markers during once-weekly teriparatide administration for 24 weeks in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1173-80.
- 760) Miki T, Nakatsuka K, Naka H, et al. Effect and safety of intermittent weekly administration of human parathyroid hormone 1-34 in patients with primary osteoporosis evaluated by histomorphometry and microstructural analysis of iliac trabecular bone before and after 1 year of treatment. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 569-76.
- 761) Fujita T, Fukunaga M, Itabashi A, et al. Once-weekly injection of low-dose teriparatide(28.2 μ g)reduced the risk of vertebral fracture in patients with primary osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 170-5.
- 762) Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, et al. Once-weekly teriparatide reduces the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks: subgroup analysis of the Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 441-6.
- 763) Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T, et al. Changes in bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fracture risk reduction with once weekly teriparatide. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 931-6.
- 764) Ito M, Oishi R, Fukunaga M, et al. The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties assessed by CT. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1163-72.
- 765) Sone T, Ito M, Fukunaga M, et al. The effects of once-weekly teriparatide on hip geometry assessed by hip structural analysis in postmenopausal osteoporotic women with high fracture risk. *Bone* 2014; 64: 75-81.
- 766) Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, et al. Vertebral fracture risk after once-weekly teriparatide injections: follow-up study of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 195-203.
- 767) Fujita T, Inoue T, Morii H, et al. Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone(1-34)on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 1999; 9: 296-306.
- 768) 上野正喜, 中澤俊之, 斎藤亘ほか. バルーンカイオプラスティー後の続発性椎体骨折に対する週1回皮下注射製剤テリパラチドの有用性. *J Spine Res* 2013; 4: 1399-404.
- 769) 重信恵一, 金山雅弘, 大羽文博ほか. 骨粗鬆症治療薬が新鮮脊椎椎体骨折患者において、疼痛や日常生活動作、QOLならびに骨代謝や骨癒合に及ぼす影響の検討：週1回テリパラチド製剤とビスホスホネート製剤を比較して（中間報告）. *Osteoporos Jpn* 2014; 22: 117-21.
- 770) Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11: 401-19.
- 771) Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1471-9.
- 772) Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4483-92.
- 773) Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2012; 23: 317-26.
- 774) Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 972-80.
- 775) Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 153-61.
- 776) Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 72-81.
- 777) Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). *J Clin*

- Endocrinol Metab 2014; 99: 2599-607.
- 778) Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 1291-9.
- 779) von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 178-86.
- 780) Silverman S, Viswanathan HN, Yang YC, et al. Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. *Osteoporosis Int* 2012; 3:1361-9.
- 781) Parham A, Kruse M, Agodoa I, et al. Denosumab: a cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone* 2014; 59:105-13.
- 782) Notoya K, Yoshida K, Taketomi S, et al. Inhibitory effect of ipriflavone on osteoclast-mediated bone resorption and new osteoclast formation in long-term cultures of mouse unfractuated bone cells. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 206-9.
- 783) Notoya K, Yoshida K, Tsukuda R, et al. Effect of ipriflavone on expression of markers characteristic of the osteoblast phenotype in rat bone marrow stromal cell culture. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 395-400.
- 784) Gennari C, Adami S, Agnusdei D, et al. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1997; 61 Suppl 1: S19-22.
- 785) Maugeri D, Panebianco P, Russo MS, et al. Ipriflavone-treatment of senile osteoporosis: results of a multicenter, double-blind clinical trial of 2 years. *Arch Gerontol Geriatr* 1994; 19: 253-63.
- 786) Agnusdei L, Crepaldi G, Isaia G, et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 142-7.
- 787) 藤田拓男, 吉川靖三, 小野哲郎ほか. 骨粗鬆症に対するTC-80 (ipriflavone) 錠の有用性: 多施設二重盲検比較対照試験. *医学のあゆみ* 1986; 138: 113-41.
- 788) Attila B, Kovacs A. Efficacy of ipriflavone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Agents Actions* 1994; 41: 86-7.
- 789) Agnusdei D, Adami S, Cervetti R, et al. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Mineral* 1992; 19 Suppl 1: S43-8.
- 790) Alexanderson P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled study. *JAMA* 2001; 285: 1482-8.
- 791) Ohta H, Makita K, Suda Y, et al. Influence of oophorectomy on serum levels of sex steroids and bone metabolism and assessment of bone mineral density in lumbar trabecular bone by QCT-c value. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 659-665.
- 792) Marshall DH, Crilly RG, Nordin BEC. Plasma androstenedione and oestrone levels in normal and osteoporotic postmenopausal women. *Br Med J* 1977; 2: 1177-9.
- 793) Wild RA, Buchanan JR, Myers C, et al. Adrenal androgens, sex-hormone binding globulin and bone density in osteoporotic menopausal women: is there a relationship? *Maturitas* 1987; 9: 55-61.
- 794) Taelman P, Kaufman JM, Janssens X, et al. Persistence of increased bone resorption and possible role of dehydroepiandrosterone as a bone metabolism determinant in osteoporotic women in late postmenopause. *Maturitas* 1989; 11: 65-73.
- 795) Need AG, Morris HA, Hartley TF, et al. Effects of nandrolone decanoate on forearm mineral density and calcium metabolism in osteoporotic postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 7-10.
- 796) Nordin BEC, Robertson A, Seamark RF, et al. The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone, and vertebral mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 651-7.
- 797) Vermeulen A, Deslypere JP, Paridaens R. Steroid dynamics in the normal and pathologic mammary gland. *J Steroid Biochem* 1985; 23 Suppl: 8.
- 798) Need AG, Chatterton BE, Walker CJ, et al. Comparison of calcium, calcitriol, ovarian hormones and nandrolone in the treatment of osteoporosis. *Maturitas* 1986; 8: 275-80.
- 799) Johansen JS, Hassager C, Podenphant J, et al. Treatment of post-menopausal osteoporosis: is the anabolic steroid nandrolone decanoate a candidate? *Bone Miner* 1989; 6: 77-86.
- 800) Need AG, Nordin BEC, Chatterton BE. Double-blind placebo-controlled trial of treatment of osteoporosis with the anabolic nandrolone decanoate. *Osteoporos Int* 1993; 3 Suppl 1: 218-22.
- 801) Lyritis GP, Androulakis C, Magasis B, et al. Effect of nandrolone decanoate and 1-alpha-hydroxy-calciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse. A double-blind clinical trial. *Bone Miner* 1994; 27: 209-17.
- 802) Ishijima M, Sakamoto Y, Yamanaka M, et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 398-404.
- 803) Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/ml is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 514-23.
- 804) Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1583-7.
- 805) Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* DOI 10.1007/s00198-014-2794-2.

- Online publication 15 Aug 2014.
- 806) Lindsay R, Cosman RA, Lobo BW et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3076-81.
- 807) Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 985-92.
- 808) Mustian C, Kocjan R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: Effects on areal and volumetric bone mineral density-The CONFORs study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1777-85.
- 809) Kauman J-M, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis; treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 510-6.
- 810) Adami S, San Martin J, Munoz-Torres M et al. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 87-94.
- 811) Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: Final results of the Randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726-36.
- 812) Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocr Metab* 2010; 95: 1838-45.
- 813) Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-26.
- 814) Obermayer-Pietsch BM, marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591-600.
- 815) Cosman F, Wermers RA, Recknor C, et al. Effects of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis on prior alendronate or raloxiphen: Differences between stopping and continuing the antiresorptive agent. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3772-80.
- 816) Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin endocr Metab* 2008; 93: 852-60.
- 817) Cosman F, Nieves J, Zion M, et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 2005; 353: 566-75.
- 818) Muschitz C, Kocjan R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increase in bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 196-205.
- 819) Muschitz C, Kocjan R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Overlapping and continued alendronate or raloxifene administration in patients on teriparatide: Effects on areal and volumetric bone mineral density- The CONFORs study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1777-85.
- 820) Liu H, Michaud K, Nayak S, et al. The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1209-17.
- 821) Kuroda T, Shiraki M, Shiraki Y, et al. The importance of absolute bone mineral density in the assessment of antiresorptive agents used for the prevention of osteoporotic fractures. *J Clin Densitom* 2012; 15: 392-8.
- 822) Vignali E, Viccica G, Diacinti D, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2306-12.
- 823) VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33: 406-11.
- 824) De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, et al. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 415-20.
- 825) Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, et al. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 373-8.
- 826) Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3207-14.
- 827) Chiodini I, Viti R, Coletti F, et al. Egonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 208-13.
- 828) Weiss RJ, Wick MC, Ackermann PW, et al. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases -- a case-control study with 53,108 patients with fracture. *J Rheumatol* 2010; 37: 2247-50.
- 829) Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R154.
- 830) Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495-505.
- 831) Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, et al. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin: results from the National Registry of Atrial Fibrillation 2. *Arch Intern Med* 2006; 166: 241-6.
- 832) Santori C, Ceccanti M, Diacinti D, et al. Skeletal turnover, bone mineral density, and fractures in male chronic abusers of alcohol. *J Endocrinol Invest* 2008; 31:

- 321-6.
- 833) Fleischer J, Stein EM, Bessler M, et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3735-40.
- 834) Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1439-50.
- 835) Lopez AM, Pena MA, Hernandez R, et al. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 707-11.
- 836) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-64.
- 837) Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 38-44.
- 838) Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3223-32.
- 839) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 392-400.
- 840) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184-92.
- 841) Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462-70.
- 842) Stein EM, Silva BC, Boutroy S, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1029-40.
- 843) Silva BC, Boutroy S, Zhang C, et al. Trabecular bone score (TBS)--a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1963-70.
- 844) Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I, et al. "Trabecular Bone Score" (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2013; 53: 154-9.
- 845) Khosla S, Melton LJ, 3rd, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1700-7.
- 846) Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321: 598-602.
- 847) Abrahamsen B, Jorgensen HL, Laulund AS, et al. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures--the OPENTHYRO register cohort. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 2040-50.
- 848) Leader A, Ayzenfeld RH, Lishner M, et al. Thyrotropin Levels Within the Lower Normal Range Are Associated With an Increased Risk of Hip Fractures in Euthyroid Women, But Not Men, Over the Age of 65 Years. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2665-73.
- 849) Waring AC, Harrison S, Fink HA, et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: The MrOS study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 472-9.
- 850) Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Annals of internal medicine* 2001;134: 561-8.
- 851) Toth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clinical endocrinology* 2013; 79:1-11.
- 852) Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 51-6.
- 853) Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1779-84.
- 854) Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1816-21.
- 855) Nomura R, Sugimoto T, Tsukamoto T, et al. Marked and sustained increase in bone mineral density after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism; a six-year longitudinal study with or without parathyroidectomy in a Japanese population. *Clinical endocrinology* 2004; 60: 335-42.
- 856) VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, et al. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Archives of surgery* (Chicago, Ill : 1960) 2006; 141: 885-9; discussion 889-91.
- 857) VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. *World journal of surgery* 2009; 33: 406-11.
- 858) Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, et al. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clinical endocrinology* 2014; 80: 797-803.
- 859) Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin d treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1072-80.
- 860) Khan AA. Medical management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 60-3.
- 861) Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol*

- Metab 2014; 99: 3561-9.
- 862) Udelson R, Pasieka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-72.
- 863) Horowitz BS, Horowitz ME, Fonseca S, et al. An 18-month open-label trial of teriparatide in patients with previous parathyroidectomy at continued risk for osteoporotic fractures: an exploratory study. *Endocr Pract.* 2011; 17: 377-83.
- 864) de Liefde II, van der Klift M, de Laet CE, et al. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1713-20.
- 865) Leslie WD, Lix LM, Prior HJ, et al. Biphasic fracture risk in diabetes: a population-based study. *Bone* 2007; 40: 1595-601.
- 866) Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1619-28.
- 867) Schneider AL, Williams EK, Brancati FL, et al. Diabetes and risk of fracture-related hospitalization: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1153-8.
- 868) Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014; 68: 115-23.
- 869) Saito M, Fujii K, Mori Y, et al. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1514-23.
- 870) Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2915-20.
- 871) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3031-7.
- 872) Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone microarchitecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5045-55.
- 873) Srikanthan P, Crandall CJ, Miller-Martinez D, et al. Insulin resistance and bone strength: findings from the study of midlife in the United States. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 796-803.
- 874) Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. *Diabetes Care* 2013; 36: 1619-28.
- 875) Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2562-72.
- 876) Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 112-20.
- 877) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 2011; 88: 209-14.
- 878) Garnero P, Bauer DC, Mareau E, et al. Effects of PTH and alendronate on type I collagen isomerization in postmenopausal women with osteoporosis: the PaTH study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1442-8.
- 879) 日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク委員会編. 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド, 東京, ライフサイエンス出版 2011.
- 880) Fried LF, Briggs ML, Shlipak MG, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 282-6.
- 881) Dukas L, Schact E, Stahelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1683-90.
- 882) Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 674-81.
- 883) West SJ and Jamal SA. Determination of bone architecture and strength in men and women with stage 5 chronic kidney disease. *Semin Dial* 2012; 25: 397-402.
- 884) Okamoto K, Inaba M, Furumitsu Y, et al. Beneficial effect of risedronate on arterial thickening and stiffening with a reciprocal relationship to its effect on bone mass in female osteoporosis patients: a longitudinal study. *Life Sci* 2010; 87: 686-91.
- 885) Kang JH, Keller JJ, Lin HC, et al. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2-year follow-up study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 271-7.
- 886) Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 278-87.
- 887) Maeno Y, Inaba M, Okuno S, et al. Significant Association of Fracture of the Lumbar Spine with Mortality in Female Hemodialysis Patients: A Prospective Observational Study. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 310-6.
- 888) 稲葉雅章. 骨・カルシウム代謝薬. 堀正二, 菅野健太郎, 門脇孝ほか編集. 治療薬ハンドブック2015. 東京, じほう 2015.
- 889) Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2067-78.
- 890) Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 182-8.
- 891) Huang MS, Lu J, Ivanov Y, et al. Hyperlipidemia impairs osteoanabolic effects of PTH. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1672-9.
- 892) Sage AP, Lu J, Atti E, et al. Hyperlipidemia induces resistance to PTH bone anabolism in mice via oxidized

- lipids. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1197-206.
- 893) Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, et al. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. *J Biol Chem* 2002; 277: 14221-6.
- 894) Cui LH, Shin MH, Chung EK, et al. Association between bone mineral densities and serum lipid profiles of pre- and post-menopausal rural women in South Korea. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1975-81.
- 895) Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 146-54.
- 896) Sivas F, Alemdaroglu E, Elverici E, et al. Serum lipid profile: its relationship with osteoporotic vertebrae fractures and bone mineral density in Turkish postmenopausal women. *Rheumatol Int* 2009; 29: 885-90.
- 897) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr J* 2002; 49: 211-7.
- 898) Jeong IK, Cho SW, Kim SW, et al. Lipid profiles and bone mineral density in pre- and postmenopausal women in Korea. *Calcif Tissue Int* 2010; 87: 507-12.
- 899) Solomon DH, Avorn J, Canning CF, et al. Lipid levels and bone mineral density. *Am J Med* 2005; 118: 1414.
- 900) Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* 2007; 18: 505-12.
- 901) Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, et al. Increased low-density lipoprotein cholesterol level is associated with non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Endocrine* 2015; 48: 279-86.
- 902) Trimpou P, Oden A, Simonsson T, et al. High serum total cholesterol is a long-term cause of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1615-20.
- 903) Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 146-52.
- 904) Chan KA, Andrade SE, Boles M, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000; 355: 2185-8.
- 905) Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. *FASEB J* 2008; 22: 2465-75.
- 906) Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434: 514-20.
- 907) Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2014; 25: 97-103.
- 908) Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures* Research Group. *Lancet* 1999; 354: 971-5.
- 909) Sennarby U, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1355-62.
- 910) Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 735-40.
- 911) Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993; 118: 666-73.
- 912) LaCroix AZ, Wienpahl J, White LR, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990; 322: 286-90.
- 913) Pérez-Castrillón JL, De Luis DA, Duenas-Laita A. Are beta-blockers useful in the prevention of osteoporotic fractures? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 157-62.
- 914) Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292: 1326-32.
- 915) Solomon DH, Mogun H, Garneau K, et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1561-7.
- 916) Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1739-44.
- 917) Bergland A, Jarnlo GB and Laake K. Predictors of falls in the elderly by location. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 43-50.
- 918) Kulak CA, Borba VC, Jorgetti V, et al. Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1931-40.
- 919) Fimognari FL, Loffredo L, Di Simone S, et al. Hyperhomocysteinaemia and poor vitamin B status in chronic obstructive pulmonary disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases. Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 654-9.
- 920) Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 209-18.
- 921) Dam TT, Harrison S, Fink HA, et al. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1341-9.
- 922) Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. *Eur Respir J* 2009; 33: 1018-24.
- 923) Nuti R, Siviero P, Maggi S, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 989-98.
- 924) de Vries F, van Staa TP, Bracke MS, et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J* 2005; 25: 879-84.
- 925) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United

- Kingdom: prospective open cohort study. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 344: e3427.
- 926) Loke YK, Cavallazzi R and Singh S Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66: 699-708.
- 927) Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol* 2014; 24: 33-40.
- 928) Okano T, Koike T, Tada M, et al. The limited effects of anti-tumor necrosis factor blockade on bone health in patients with rheumatoid arthritis under the use of glucocorticoid. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 593-600.
- 929) Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, et al. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1898-901.
- 930) Ochi K, Inoue E, Furuya T, et al. Ten-year incidences of self-reported nonvertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: discrepancy between disease activity control and the incidence of non-vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2015; 26: 961-8.
- 931) Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 522-30.
- 932) van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-12.
- 933) Wright NC, Lisse JR, Walitt BT, et al. Arthritis increases the risk for fractures--results from the Women's Health Initiative. *J Rheumatol* 2011; 38: 1680-8.
- 934) Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-97.
- 935) Ishida O, Furuya T, Inoue E, et al. Risk Factors for Established Vertebral Fractures in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a Large Prospective Observational Cohort Study. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 373-8.
- 936) Nampei A, Hashimoto J, Koyanagi J, et al. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 170-6.
- 937) Omata Y, Hagiwara F, Nishino J, et al. Vertebral fractures affect functional status in postmenopausal rheumatoid arthritis patients. *J Bone Miner Metab* 2013.
- 938) Ochi K, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, et al. Sites, frequencies, and causes of self-reported fractures in 9,720 rheumatoid arthritis patients: a large prospective observational cohort study in Japan. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 130.
- 939) Furuya T, Inoue E, Hosoi T, et al. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1257-65.
- 940) Ochi K, Go Y, Furuya T, et al. Risk factors associated with the occurrence of distal radius fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 477-83.
- 941) Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, et al. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1081-7.
- 942) Kerr GS, Sabahi I, Richards JS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol* 2011; 38: 53-9.
- 943) Kawai VK, Grijalva CG, Arbogast PG, et al. Initiation of tumor necrosis factor α antagonists and risk of fractures in patients with selected rheumatic and autoimmune diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1085-94.
- 944) Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 789-96.
- 945) Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, et al. Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis aged 50 years and over. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2483-92.
- 946) Furuya T, Hosoi T, Saito S, et al. Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 3,970 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1105-11.
- 947) Cheng CK, McDonald-Blumer H, Boire G, et al. Care gap in patients with early inflammatory arthritis with a high fracture risk identified using FRAX(R). *J Rheumatol* 2010; 37: 2221-5.
- 948) Mawatari T, Miura H, Hamai S, et al. Vertebral strength changes in rheumatoid arthritis patients treated with alendronate, as assessed by finite element analysis of clinical computed tomography scans: a prospective randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3340-9.
- 949) Lems WF, Lodder MC, Lips P, et al. Positive effect of alendronate on bone mineral density and markers of bone turnover in patients with rheumatoid arthritis on chronic treatment with low-dose prednisone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2006; 17: 716-23.
- 950) Deodhar A, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 569-74.
- 951) Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*

- 2010; 69: 872-5.
- 952) Weinstein RS. Clinical practice: glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 62-70.
- 953) Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253-9.
- 954) 鈴木康夫. ステロイド性骨粗鬆症・疲労・病態・予防治療ガイドライン. *Osteopor Jpn* 2003; 11: 427-36.
- 955) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 777-87.
- 956) Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993-1000.
- 957) Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-9.
- 958) Weinstein RS. Glucocorticoid, osteocytes, and skeletal fragility: The role of bone vascularity. *Bone* 2010; 46: 564-70.
- 959) Kalpacioglu BB, Engelke K, Genant HK, et al. Advanced imaging assessment of bone fragility in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2011; 48: 1221-31.
- 960) Graeff C, Marin F, Petto H, et al. High resolution quantitative computed tomography-based assessment of trabecular microstructure and strength estimates by finite-element analysis of the spine, but not DXA, reflects vertebral fracture status in men with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2013; 52: 568-77.
- 961) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. 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* 2014; 32: 337-50.
- 962) Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9.
- 963) Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2309-18.
- 964) Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009; 36:1705-14.
- 965) Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from long-term comparative study. *Osteoporosis Int* 2003; 14:801-7.
- 966) Amin S, Lavallee MP, Simms RW, et al. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1512-26.
- 967) de Nijs RN, et al. 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. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 589-60.
- 968) Saag KG, et al. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.
- 969) EBCTCG: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
- 970) Hackshaw A, Baum M, Fornander T, et al. Long-term effectiveness of adjuvant goserelin in premenopausal women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 341-9.
- 971) Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 509-18.
- 972) Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-53.
- 973) Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348:2431-42., 2003
- 974) Hellerstedt BA, Pienta KJ: The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 154-79.
- 975) Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-9.
- 976) Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009; 115: 3446-56.
- 977) Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1596-605.
- 978) ProstateCancerTrialists'CollaborativeGroup: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1491-8.
- 979) Miller K, Steiner U, Lingnau A, et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I 2007;25: 18S 25:#5015.
- 980) Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14: 78-84.
- 981) Sverrisdottir A, Fornander T, Jacobsson H, et al. Bone

- mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3694-9.
- 982) Shapiro C, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3306-11.
- 983) Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 73-82.
- 984) Eastell R, Adams JE, Coleman RE, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1051-7.
- 985) Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 766-76.
- 986) Coleman RE, Banks LM, Gigris SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 119-27.
- 987) Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 181-6.
- 988) Mittan D, Lee S, Miller E, et al. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3656-61.
- 989) Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002; 167: 2361-7; discussion 2367.
- 990) Smith MR, Goode M, Zietman AL, et al. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2546-53.
- 991) Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, et al. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: 2272-6.
- 992) Morote J, Orsola A, Abascal JM, et al. Bone mineral density changes in patients with prostate cancer during the first 2 years of androgen suppression. *J Urol* 2006; 175: 1679-83; discussion 1683.
- 993) Kiratli BJ, Srinivas S, Perkash I, et al. Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 127-32.
- 994) Krupski TL, Smith MR, Lee WC, et al. Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* 2004; 101: 541-9.
- 995) Smith MR, Boyce SP, Moyneur E, et al. Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 136-9; discussion 139.
- 996) Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7897-903.
- 997) Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antiestrogens. *Br J Cancer* 1997; 75: 602-5.
- 998) Delmas PD, Balena R, Confravreux E, et al. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 955-62.
- 999) Gnant M, Mlinaritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 2008; 9: 840-9.
- 1000) Brufsky AM, Bossner LD, Caradonna RR, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 2009; 9: 77-85.
- 1001) Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 967-75.
- 1002) Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6336-42.
- 1003) Anagha PP, Sen S. The efficacy of bisphosphonates in preventing aromatase inhibitor induced bone loss for postmenopausal women with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Oncol* 2014; 2014: 625060.
- 1004) Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4875-82.
- 1005) Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 416-24.
- 1006) Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-55.
- 1007) Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008-12.
- 1008) Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized

- controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1038-42.
- 1009) Smith MR, Fallon MA, Lee H, et al. Raloxifene to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3841-6.
- 1010) Smith MR, Malkowicz SB, Chu F, et al. Toremifene increases bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: interim analysis of a multicenter phase 3 clinical study. *J Urol* 2008; 179: 152-5.
- 1011) Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745-55.
- 1012) Coleman RE, Marshall H, Cameron D, et al. Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med* 2011; 365: 1396-405.
- 1013) Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013; 18: 353-61.
- 1014) Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 36-44.
- 1015) Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2010; 184: 1316-21.
- 1016) Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
- 1017) Hadji P, Body JJ, Aapro MS, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol* 2008; 19: 1407-16.
- 1018) Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii124-iii137.
- 1019) Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Shahinian V. Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21: 70-8.
- 1020) Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31: 845-51.
- 1021) McDonough AK, Rosenthal RS, Cao X, et al. The effect of thiazolidinediones on BMD and osteoporosis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 507-13.
- 1022) Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32-9.
- 1023) Habib ZA, Havstad SL, Wells K et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 592-600
- 1024) Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone* 2014; 68: 115-23.
- 1025) Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 554-60.
- 1026) Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D, et al. Beyond glycemic control in diabetes mellitus: effects of incretin-based therapies on bone metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 73.
- 1027) Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474-6.
- 1028) Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. *J Diabetes* 2012; 4: 181-5.
- 1029) Bunck MC, Eliasson B, Corner A, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 374-7.
- 1030) Ljunggren O, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 990-9.
- 1031) Bolinder J, Ljunggren O, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 159-69.
- 1032) Yang S, Nguyen ND, Eisman JA, et al. Association between beta-blockers and fracture risk: a Bayesian meta-analysis. *Bone* 2012; 51: 969-74.
- 1033) Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1991; 115: 1-6.
- 1034) Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2009; 169: 132-40.
- 1035) Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, et al. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 479-86.
- 1036) Kwok T, Leung J, Zhang YF, et al. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men? *Osteoporos Int* 2012; 23: 2159-67.
- 1037) Zhang YF, Qin L, Leung PC, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor use on bone loss in elderly Chinese. *J Bone Miner Metab* 2012; 30: 666-73.

- 1038) Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and benzodiazepine intake on bone loss in older Japanese. Hiroshima J Med Sci 2008; 57: 17-25.
- 1039) Butt DA, Mamdani M, Gomes T, et al. Risk of osteoporotic fractures with angiotensin II receptor blockers versus angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive community-dwelling elderly. J Bone Miner Res 2014; 29: 2483-8.
- 1040) Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946-9.
- 1041) Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005; 16: 990-8.
- 1042) Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4671-7.
- 1043) Pace DG, Blotner S, Guerciolini R. Short-term orlistat treatment does not affect mineral balance and bone turnover in obese men. J Nutr 2001; 131: 1694-9.
- 1044) Gotfredsen A, Westergren Hendel H, Andersen T. Influence of orlistat on bone turnover and body composition. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1154-60.
- 1045) Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; 106:1209-18;
- 1046) Pettila V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. Thromb Haemost 2002; 8: 182-6.
- 1047) Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? Lupus 2010; 19: 3-12.
- 1048) Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, et al. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. Osteoporos Int 1999; 9: 441-8.
- 1049) Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med. 1998; 128: 829-32.
- 1050) Woo C, Chang LL, Ewing SK, et al. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 1171-6.
- 1051) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. Osteoporos Int 2006; 17: 807-16.
- 1052) Aloumanis K, Mavroudis K. The "depressive" face of osteoporosis and the "osteoporotic" face of depression. Hormones (Athens) 2013; 12: 350-62.
- 1053) Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. Osteoporos Int 2012; 23: 365-75.
- 1054) Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). Osteoporos Int 2014; 25: 1473-81.
- 1055) Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. Osteoporos Int. 2007; 18: 129-42.
- 1056) Lee RH, Lyles KW, Sloane R, et al. The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density. Endocr Pract 2012; 14: 1-22.
- 1057) Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2013; 61: 310-25.
- 1058) Bozkaya G, Nart A, Uslu A, et al. Impact of calcineurin inhibitors on bone metabolism in primary kidney transplant patients. Transplant Proc 2008; 40: 151-5.
- 1059) Georgiou KR, Scherer MA, Fan CM, et al. Methotrexate chemotherapy reduces osteogenesis but increases adipogenic potential in the bone marrow. J Cell Physiol 2012; 227: 909-18.
- 1060) McLellan AR, Gallacher SJ, Fraser M, et al. The fracture liaison service: success of a program for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture. Osteoporos Int 2003; 14: 1028-34.
- 1061) McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. Osteoporos Int 2011; 22: 2083-98.
- 1062) Huntjens KM, van Geel TA, van den Bergh JP, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. J Bone Joint Surg Am 2014; 96: e29.
- 1063) Van der Kallen J, Giles M, Cooper K, et al. A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture. Int J Rheum Dis 2014; 17: 195-203.
- 1064) Lih A, Nandapalan H, Kim M, et al. Targeted intervention reduces refracture rates in patients with incident non-vertebral osteoporotic fractures: a 4-year prospective controlled study. Osteoporos Int 2011; 22: 849-58.
- 1065) Mitchell PJ. Fracture liaison services: the UK experience. Osteoporos Int 2011; 22 (Suppl 3): S487-S494.
- 1066) Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, et al. The potential economic benefits of improved post-fracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health care system. J Bone Miner Res 2014; 29: 1667-74.
- 1067) Majumdar SR, Lier DA, Beaupre LA, et al. Osteoporosis case manager for patients with hip fractures: results of a cost-effectiveness analysis conducted alongside a randomized trial. Arch Intern Med 2009; 169: 25-31.
- 1068) Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. Osteoporos Int 2012; 23: 97-107.
- 1069) Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ et al. Capture the

- Fracture: a Best Practice Framework and global campaign to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2135-52.
- 1070) 文部科学省, 厚生労働省. 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省, 厚生労働省告示).
- 1071) 田中司朗. 栄養・食糧科学における臨床研究・疫学研究の倫理. 日本栄養・食糧学会誌2011; 64: 291-5.
- 1072) 文部科学省「21世紀型産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム」臨床研究の倫理と利益相反に関する検討会(2006)臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2007/06/s0606-3.html>
 accessed on April 1, 2014.
- 1073) A-TOP 研究会 <http://www.a-top.jp>
- 1074) Kuroda T, Miyakawa N, Miyazaki T, et al. A-TOP research group/JOINT program. *Nippon Rinsho* 2009; 67: 1017-21.
- 1075) Fukunaga M, Nakamura T, Shiraki M, et al. Absolute height reduction and percent height ratio of the vertebral body in incident fracture in Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 104-10.
- 1076) Shiraki M, Kuroda T, Nakamura T, et al. The sample size required for intervention studies on fracture prevention can be decreased by using a bone resorption marker in the inclusion criteria: prospective study of a subset of the Nagano Cohort, on behalf of the Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 219-25.
- 1077) Shiraki M, Kuroda T, Miyakawa N, et al. Design of a pragmatic approach to evaluate the effectiveness of concurrent treatment for the prevention of osteoporotic fractures: rationale, aims and organization of a Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) initiated by the Research Group of Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP). *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 37-43.
- 1078) Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk for fracture. *Clinical Therapeutics* 2014; 26: 225-35.
- 1079) Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, et al. Design of a randomized clinical trial of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in osteoporotic patients: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03). *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 298-304.
- 1080) Mueller D, Weyler E, Gandjour A. Cost-effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26: 513-36.
- 1081) Mueller D, Gandjour A. Cost effectiveness of ultrasound and bone densitometry for osteoporosis screening in post-menopausal women. *Appl Health Econ Health Policy* 2008; 6: 113-35.
- 1082) Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL. Cost-effectiveness of different screening strategies for osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2011; 155: 751-61.
- 1083) Nayak S, Roberts MS, Greenspan SL. Impact of generic alendronate cost on the cost-effectiveness of osteoporosis screening and treatment. *PLoS One* 2012; 7: e32879.
- 1084) Nshimyumukiza L, Durand A, Gagnon M, et al. An economic evaluation: Simulation of the cost-effectiveness and cost-utility of universal prevention strategies against osteoporosis-related fractures. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 383-94.
- 1085) Mobley LR, Hoerger TJ, Wittenborn JS, et al. Cost-effectiveness of osteoporosis screening and treatment with hormone replacement therapy, raloxifene, or alendronate. *Med Decis Making* 2006; 26: 194-206.
- 1086) Schwenkglenks M, Lippuner K. Simulation-based cost-utility analysis of population screening-based alendronate use in Switzerland. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1481-91.
- 1087) Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, et al. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA* 2007; 298: 629-37.
- 1088) Majumdar SR, Lier DA, Rowe BH, et al. Cost-effectiveness of a multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture. *Osteoporos Int*. 2011; 22: 1799-808.
- 1089) Majumdar SR, Lier DA, McAlister FA, et al. Cost-effectiveness of osteoporosis interventions for 'incidental' vertebral fractures. *Am J Med* 2013; 126: 169.e9-17.
- 1090) Majumdar SR, Lier DA, Leslie WD. Cost-effectiveness of two inexpensive postfracture osteoporosis interventions: results of a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1991-2000.
- 1091) Borgström F, Carlsson A, Sintonen H, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the treatment of osteoporosis: an international perspective. *Osteoporos Int* 2006; 17: 996-1007.
- 1092) Ström O, Borgström F, Sen SS, et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries--an economic evaluation based on the fracture intervention trial. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1047-61.
- 1093) Borgström F, Johnell O, Kanis JA, et al. At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1459-71.
- 1094) Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19: 437-47.
- 1095) Lippuner K, Johansson H, Borgström F, et al. Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2579-89.
- 1096) Borgström F, Ström O, Coelho J, et al. The cost-effectiveness of risedronate in the UK for the management of osteoporosis using the FRAX. *Osteoporos Int* 2010; 21: 495-505.
- 1097) Pham AN, Datta SK, Weber TJ, et al. Cost-effectiveness of oral bisphosphonates for osteoporosis at different ages and levels of life expectancy. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 1642-9.
- 1098) Ivergård M, Ström O, Borgström F, et al. Identifying cost-effective treatment with raloxifene in postmenopausal women using risk algorithms for fractures and invasive breast cancer. *Bone* 2010; 47: 966-74.

- 1099) Pfister AK, Welch CA, Lester MD, et al. Cost-effectiveness strategies to treat osteoporosis in elderly women. *South Med J* 2006; 99: 123-31.
- 1100) Goeree R, Blackhouse G, Adachi J. Cost-effectiveness of alternative treatments for women with osteoporosis in Canada. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1425-36.
- 1101) Tosteson AN, Burge RT, Marshall DA, et al. Therapies for treatment of osteoporosis in US women: cost-effectiveness and budget impact considerations. *Am J Manag Care* 2008; 14: 605-15.
- 1102) Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, et al. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005; 9: 1-160.
- 1103) Lekander I, Borgström F, Ström O, et al. Cost-effectiveness of hormone therapy in the United States. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 1669-77.
- 1104) Lekander I, Borgström F, Ström O, et al. Cost effectiveness of hormone therapy in women at high risks of fracture in Sweden, the US and the UK--results based on the Women's Health Initiative randomised controlled trial. *Bone* 2008; 42: 294-306.
- 1105) Stevenson MD, Jones ML. The cost effectiveness of a randomized controlled trial to establish the relative efficacy of vitamin K1 compared with alendronate. *Med Decis Making* 2011; 31: 43-52.
- 1106) Gajic-Veljanoski O, Bayoumi AM, Tomlinson G, et al. Vitamin K supplementation for the primary prevention of osteoporotic fractures: is it cost-effective and is future research warranted? *Osteoporos Int* 2012; 23: 2681-92.
- 1107) Darbà J, Pérez-Álvarez N, Kaskens L, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene versus raloxifene in the treatment of postmenopausal women in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 327-36.
- 1108) Akehurst R, Brereton N, Ariely R, et al. The cost effectiveness of zoledronic acid 5mg for the management of postmenopausal osteoporosis in women with prior fractures: evidence from Finland, Norway and the Netherlands. *J Med Econ* 2011; 14: 53-64.
- 1109) Hiligsmann M, Reginster JY. Cost effectiveness of denosumab compared with oral bisphosphonates in the treatment of post-menopausal osteoporotic women in Belgium. *Pharmacoeconomics* 2011; 29: 895-911.
- 1110) Jönsson B, Ström O, Eisman JA, et al. Cost-effectiveness of Denosumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 967-82.
- 1111) Ström O, Jönsson B, Kanis JA. Intervention thresholds for denosumab in the UK using a FRAX®-based cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1491-502.
- 1112) Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Fukui T. Cost-effectiveness analysis of screening for osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2002; 20: 350-7.
- 1113) Ding H, Koinuma N, Stevenson M, et al. The cost-effectiveness of risedronate treatment in Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 34-41.
- 1114) Moriwaki K, Komaba H, Noto S, et al. Cost-effectiveness of alendronate for the treatment of osteopenic postmenopausal women in Japan. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 395-403.
- 1115) Tamaki J, Iki M, Kadokawa E, et al. Fracture risk prediction using FRAX: a 10-year follow-up survey of the Japanese population-based osteoporosis (JPOS) cohort study. *Osteoporos Int* 2011; 22: 3037-45.
- 1116) Leslie WD, Lix LM. Manitoba Bone Density Program. Imputation of 10-year osteoporotic fracture rates from hip fractures: a clinical validation study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 388-92.
- 1117) Premaor M et al. Predictive value of FRAX for fracture in obese older women. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 188-95.
- 1118) Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, et al. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1793-9.
- 1119) Fujiwara S, Hamaya E, Goto W, et al. Vertebral fracture status and the World Health Organization risk factors for predicting osteoporotic fracture risk in Japan. *Bone* 2011; 49: 520-5.
- 1120) Byberg L, Gedeborg R, Cars T. Prediction of fracture risk in men: a cohort study. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 797-807.
- 1121) Kanis JA, Hans D, Cooper C, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2395-411.
- 1122) Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011; 22: 809-16.
- 1123) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011 305: 2184-92.
- 1124) Giangregorio LM, Leslie W, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 301-8.
- 1125) Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, et al. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2231-7.
- 1126) Leslie WD, Lix LM, Johansson et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int* 2011; 22: 839-47.
- 1127) Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-92.
- 1128) Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1250-8.
- 1129) Yamauchi H, Suzuki H, Orimo H. Calcitonin for the treatment of osteoporosis: dosage and dosing interval in Japan. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 198-204.
- 1130) Fujiwara S, Nakamura T, Orimo H, et al. Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX). *Osteoporos Int* 2008; 19: 429-35.

- 1131) National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington DC: National Osteoporosis Foundation; 2008.
- 1132) Yu N, Donnan PT, Flynn RW, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clinical endocrinology* 2010; 73: 30-4.
- 1133) Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. *World journal of surgery* 2003; 27: 343-9.
- 1134) Eastell R, Christiansen C, Grauer A, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 530-7.

Copyright

- 图2 © 2010 Noriko Yoshimura et al, by permission of Oxford University Press
- 图5 © 2006 Massachusetts Medical Society, with permission from Massachusetts Medical Society
- 图10 © 2010 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, with permission from Springer Science and Business Media
- 图13 © 1993 ASBMR, with permission from John Wiley & Sons, Inc
- 图14 © 2004 American Medical Association
- 图19 © 2009 The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer Japan, with permission of Springer Science and Business Media
- 图20 © 2004 American Medical Association
- 图26 © 2001 Excerpta Medica Inc, with permission from Elsevier
- 表2 © 2010 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, with permission from Springer Science and Business Media
- 表3 © 2009 The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer Japan, with permission of Springer Science and Business Media
- 表5 © 2004 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, with permission from Springer Science and Business Media
- 表7 © 2007 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, with permission from Springer Science and Business Media
- 表11 © 2003 ASBMR, with permission from John Wiley & Sons, Inc
- 表13 © 2009 The Japanese Society for Bone and Mineral Research and Springer Japan, with permission of Springer Science and Business Media
- 表15 © 2009 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation, with permission from Springer Science and Business Media
- 表16 © 2008 ASBMR, with permission from John Wiley & Sons, Inc
- 表19 © 1996 ASBMR, with permission from John Wiley & Sons, Inc
- 表19 © 2000 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Inc.
- 表29 © 2007 Adis Data Information BV, with permission from Springer Science and Business Media

索引

ア行

アルコール摂取 23
アルファカルシドール 90
アレンドロネート 96, 100
医師主導型臨床研究 148
胃食道逆流 20, 74
I型コラーゲン架橋 C- テロペプチド (CTX) 69, 132
I型コラーゲン架橋 N- テロペプチド (NTX) 69, 132
I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (P1NP) 69, 132
イバンドロネート 96, 106
イプリフラボン 120
医療経済 150
医療面接 18, 22, 50
飲酒 40, 46
運動
　　—介入 13, 46, 48, 80
　　—指導 46, 80
　　—習慣 13, 50
　　—療法 22, 81
栄養指導 46
エストラジオール 88
エストリオール 88
エストロゲン 88, 140
エチドロネート 96, 98
エックス線写真 (撮影) 18, 30, 32, 37
エルカトニン 75, 112
エルデカルシトール 92
オスティオカルシン 6, 9, 10, 94
温熱療法 82

カ行

カテプシン K 6
壁-後頭間距離 25
カルシウム (薬) 86
　　—サプリメント 78, 84
カルシトニン (薬) 112
カルシトリオール 90
関節リウマチ 126, 136
鑑別診断 18, 34

喫煙 40, 46
逆流性食道炎 20
クッシング症候群 34, 126, 129
検体採取 69
原発性副甲状腺機能亢進症 35, 85, 128
甲状腺
　　—機能亢進症 18, 34, 128
　　—中毒症 128
光線療法 82
呼吸器疾患 74
骨塩量 66
骨芽細胞 6, 130
骨型アルカリホスファターゼ (BAP) 132
骨強度 2, 8
骨質 2, 8
　　—劣化 8, 64, 126, 131, 134
骨折
　　圧迫— 37, 66
　　既存— 3, 31, 36, 40, 58, 72,
　　形態— 20, 31, 58, 72
　　新規— 31, 58, 72
　　新鮮— 20, 31, 32
　　脆弱性— 2, 18, 20, 36, 60
　　臨床— 20, 31, 58, 72
　　—確率 41, 62
　　—危険因子 2, 40, 126
　　—の家族歴 22, 62
骨粗鬆化 37
骨粗鬆症
　　ステロイド性— 37, 138
　　続発性— 18, 34, 126
　　生活習慣病関連— 130
　　—検診 41, 50
　　—の危険因子 22, 50, 64, 135
　　—の自然経過 14
　　—の臨床像 20
　　—発生率 4
　　—有病率 4, 24
骨代謝回転 2, 68, 70
骨軟化症 34, 44, 98, 127
骨微細構造 8, 27
骨密度 2, 6
骨量 14
　　最大— (PBM) 44
　　低— 2, 18
　　—減少 36, 50
　　—測定法 51, 66

サ行

採血・採尿時期 69
最小有意変化 (LSC/MSC) 66, 69, 71
サケカルシトニン 112
歯数 25
終末糖化産物 (AGEs) 8, 130
手術療法 82
食事指導 78
女性ホルモン (薬) 88
神経性食欲不振症 34, 86, 126
身体活動 44
身体所見 24, 34
身体診察 18
診断基準 2, 36, 51
診断手順 18
身長低下 18, 22, 24, 54
スクレロスチン 7, 10
生活習慣病 23, 130
精度管理 26
性ホルモン低下療法 140
生命予後 14, 20, 57, 64
脊柱変形 20, 25, 59, 82
セトニン 112, 143
選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 85, 108, 110
測定変動 69

タ行

体重 24, 40
低— 24
　　—管理 46
蛋白同化ホルモン (薬) 120

椎体

- 形成術 59, 82
- (の) 変形 30, 58, 72
- 定量的超音波測定 (QUS) 法 28
- 定量的評価法 (QM) 31, 58, 73
- デオキシビリジノリン (DPD) 69, 132
- デノスマブ 118
- テリペラチド
 - 遺伝子組換え 114
 - 酢酸塩 116
- 電気療法 82
- 転倒 25, 48, 153
- 疼痛 54, 72, 82
- 糖尿病 130
- 動脈硬化症 134

ナ行

- ナンドロロン 120
- 二次性副甲状腺機能亢進症 138
- 日常生活動作 (ADL) 20

ハ行

- 破骨細胞 6, 8
- バセドキシフェン 110
- バランス訓練 48, 80
- 半定量的評価法 (SQ) 30, 58, 73, 76
- ビスホスホネート (薬) 96
- ビタミン B (群) 23, 79
- ビタミン D 23, 48, 78, 84
 - 受容体 90
 - 天然型——(薬) 84, 122, 129, 133
- ビタミン D₃
 - 活性型——(薬) 7, 122
- ビタミン K 23, 79
- ビタミン K₂ (薬) 94
- ヒッププロテクター 49
- 副甲状腺機能亢進症 128
- 副甲状腺ホルモン (薬) 114, 116, 122
- 服薬順守 84
- 物理療法 82
- 不動化 15
- プレドニゾロン 139
- プロック療法 82
- 併用療法 122
- 変動係数 (CV) 66
- ペントシジン 9

マ行

- マーカー
 - 骨吸収—— 69, 70, 76
 - 骨形成—— 69, 70, 76
 - 骨質—— 8, 105
 - 骨代謝—— 68, 70, 76, 132, 153
- 慢性腎臓病 (CKD) 21, 132
- ミドロン酸 104
- メナテレノン 94

ヤ行

- 薬物治療開始基準 62
- 腰背部痛 19, 82

ラ行

- ラロキシフェン 108
- 理学療法 82
- リセドロネート 102
- リン酸水素カルシウム 86
- 老化架橋 8
- ロコモ
 - ティップシンドローム 12
 - ションチェック (ロコチェック) 12
- 肋骨—骨盤間距離 25

欧文

- ADL 20
- AGEs 8, 130
- A-TOP 研究会 148
- ARONJ 97
- BAP 68
- BRONJ 97
- CKD 21, 132
- CTX 68
- CV 66
- DPD 68
- DXA 26, 51, 66
- FIT 24
- FRAX 3, 20, 22, 41, 62, 126, 152
- FOSTA 24
- JOINT 65, 75, 76, 122, 149
- JOQOL 15, 74, 159
- LDL コレステロール 134
- LSC 66
- L-アスパラギン酸カルシウム 86

MD 28, 76

MORE 108

MRI 32

MSC 70

NTX 68

OF 94

OPAQ 74

P1NP 68, 70, 76

PBM 44

pQCT 66, 76

QM 31, 58, 73, 76

QOL 15, 20, 54, 74, 159

Qualeffo 74

QUIS 28, 51, 76, 150

RANKL 6, 8, 135

rib-pelvis test

SERM 108, 110

SF-36 12, 74

SOS 28

SQ 30, 58, 73, 76

wall-occiput test

WHI 88, 142

WHO 2

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版

2015年7月10日 第1版第1刷

2015年10月30日 第1版第2刷

編集 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
(日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団)
委員長 折茂肇

発行 一般社団法人 日本骨粗鬆症学会
日本骨代謝学会
公益財団法人 骨粗鬆症財団
[連絡先]
一般社団法人 日本骨粗鬆症学会 事務局
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町5-7
TEL.03-5645-8611 FAX.03-5645-8612

制作・販売 ライフサイエンス出版株式会社
〒103-0024 東京都中央区日本橋小舟町8-1
TEL.03-3664-7900 FAX.03-3664-7735

印刷・製本 三報社印刷株式会社

JCOPY <出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複製は著作権法上の例外を除き禁じられています。

複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構

(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。