

骨粗鬆症の 予防と治療ガイドライン 2011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

ライフサイエンス出版

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検者の受け皿となる医療施設が極めて少ないのが現状である。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不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、成長期における骨量を十分に増加させて高い骨量頂値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、欧米においてはEBMが臨床医学の基本的な考え方となっており、骨粗鬆症の分野においてもこの考え方が取り入れられ、1994年以降欧米においては骨折抑制をendpointとした大規模な臨床試験が次々に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の普及や骨代謝マーカーの測定により、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 - 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年アメリカの国立衛生研究所(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やすくなる骨格疾患である」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)」の改訂版を作成した。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, イプリフラボン, メナテトレノン, 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ている。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WHOを中心とした国際的な動きのあったことなどから, 先のガイドライン(2002年版)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拡げ, 「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した。

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。われわれのワーキンググループが作成した先のガイドラインはその先鞭をつけた一つであると自負している。これまでに作成し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の特徴としており, 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ていることから, 社会的にも高い評価を受け, 活用されていると思われる。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影響を与える大きな変化が起こってきている。また, 薬物では, ミノドロロン酸, 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っている, 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, 先のガイドライン(2006年版)をより現状に即した内容とするために, 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極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をまとめることとなった。

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ことであり, 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な治療をすることである。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な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。

2011年10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、基本的には「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」(監修 Minds 診療ガイドライン選定部会、編集 福井次矢 吉田雅博 山口直人：医学書院刊)に則り、わが国の「骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン 1998 年度版」、「同 2002 年度改訂版」、「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 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、下記の手順によって作成され、2009 年の第 11 回日本骨粗鬆症学会および 2010 年の第 12 回日本骨粗鬆症学会、2011 年の第 13 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数次にわたる討議を経て、公表に至った。

- 1. 作成の目的：**2006 年版ガイドライン発表より 5 年が経過し、この間の研究の進歩に合わせた指針が必要とされている状況を鑑み、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：**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設置した。
- 3. 作成委員会の構成：**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 名により学際的なチームを編成した。
- 4. クリニカル・クエスチョン(CQ)の作成：**診療の現状を評価し、問題点、疑問点を洗い出した上で内容構成と分担執筆者を定め、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。
- 5. 文献検索と選択、評価：**2006 年までの文献は「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 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。
- 6. 薬物の記載と評価：**2011 年 9 月 30 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。
- 7. 推奨の作成：**エビデンスのレベル、臨床上の適用性ならびに有効性に関する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。
- 8. 各論の構成：**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」または「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。
- 9. 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の参加により一次査読、二次査読を行い、修正とまとめを行った。
- 10. 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。
- 11. 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。

表Ⅰ エビデンスの基準(レベル)

I	システマティックレビュー / メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究(コホート研究)
IVb	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)

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会

【委員】

折茂 肇	(老人科)	委員長
中村 利孝	(整形外科)	副委員長
伊木 雅之	(公衆衛生)	-以下五十音順-
上西 一弘	(栄養)	
遠藤 直人	(整形外科)	
太田 博明	(産婦人科)	
白木 正孝	(老人科)	
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)	
西沢 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】

日本骨粗鬆症学会事務局

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(日本骨粗鬆症学会雑誌「Osteoporosis Japan」編集部)

執筆者一覧 (五十音順)

伊木 雅之	近畿大学医学部 公衆衛生学
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 放射線部
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	慶應義塾大学医学部 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
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
折茂 肇	財団法人骨粗鬆症財団理事長
岸本 光司	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
岸本 英彰	山陰労災病院 整形外科
黒田 龍彦	パブリックヘルスリサーチセンター
斎藤 充	東京慈恵会医科大学 整形外科
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 隆雄	国立長寿医療研究センター研究所
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(核医学)
高橋 俊二	がん研究会有明病院 化学療法科 がん化学療法センター臨床部
竹内 靖博	虎の門病院 内分泌センター
田中 郁子	藤田保健衛生大学 医学部 臨床検査科
田中 清	京都女子大学 家政学部 食物栄養学科
中 弘志	大阪市立大学大学院 医学研究科 老年科神経内科学
中野 哲雄	公立玉名中央病院 整形外科
中村 利孝	産業医科大学 整形外科学教室
西沢 良記	大阪市立大学理事長・学長
萩野 浩	鳥取大学医学部 保健学科
福永 仁夫	川崎医科大学学長
藤原佐枝子	放射線影響研究所 臨床研究部
細井 孝之	国立長寿医療研究センター病院
松本 俊夫	徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学
三木 隆己	大阪市立大学大学院 医学研究科 老年科神経内科学
水沼 英樹	弘前大学医学部 産科婦人科学
森 諭史	聖隷浜松病院 骨関節外科
山内 美香	島根大学医学部 内科学講座 内科学第一
山崎 薫	磐田市立総合病院 整形外科
楊 鴻生	兵庫医科大学 ささやま医療センター 総合診療部 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
和田 誠基	武蔵藤沢セントラルクリニック

目次

序文	iii
ガイドライン作成手順	v
執筆者一覧(五十音順)	vii
I 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—骨強度低下のメカニズム	6
D. 骨粗鬆症の予後	8
II 骨粗鬆症の診断	11
A. 総論	12
a. 臨床像	14
b. 医療面接	16
c. 身体所見	18
B. 骨評価	20
a. dual-energy X-ray absorptiometry: DXA	20
b. その他の骨量測定(MDおよびQUS法)	22
C. 骨粗鬆症性骨折の診断	24
a. 椎体のエックス線写真による骨粗鬆化と骨折の評価	24
b. MRIの活用法	26
D. 骨代謝マーカー測定	28
E. 鑑別診断	31
F. 診断基準	34
III 骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価	37
IV 骨粗鬆症の予防	41
A. 若年者における予防	42
B. 中高年者における予防	44
C. 転倒リスク評価と転倒予防	46
D. 骨粗鬆症検診	48
V 骨粗鬆症の治療	51
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	52
a. 骨粗鬆症治療の全体像と治療の目的	52
b. 薬物治療開始基準	54
B. 治療効果の評価と管理	56
a. 骨量	56
b. 骨代謝マーカー	58
c. 椎体の変形と骨折	60
d. QOL	62

C. 骨粗鬆症の一般的な治療(薬物以外)	64
a. 食事指導	64
b. 運動指導	66
c. 理学療法, 疼痛対策および手術	68
D. 骨粗鬆症の薬物治療	70
a. 骨粗鬆症薬物治療における一般的な注意点	70
b. 各薬物の特徴とエビデンス	72
(1) カルシウム薬	72
(2) 女性ホルモン薬	74
(3) アルファカルシドール, カルシトリオール	76
(4) エルデカルシトール	78
(5) メナテトレノン(ビタミンK ₂)	80
(6) ビスホスホネート薬	82
① エチドロネート	84
② アレンドロネート	86
③ リセドロネート	88
④ ミノドロン酸	90
(7) SERM	92
① ラロキシフェン	92
② バゼドキシフェン	94
(8) カルシトニン薬	96
(9) テリパラチド(遺伝子組換え)	98
(10) その他の薬物	100
(11) 薬物の併用療法	102
c. 骨粗鬆症治療薬選択の考え方	104

VI 続発性骨粗鬆症 107

A. 総論	108
B. 疾患関連骨粗鬆症	110
a. 副甲状腺機能亢進症	110
b. 関節リウマチ	112
c. 生活習慣病関連骨粗鬆症	114
C. 治療関連性骨粗鬆症	116
a. ステロイド性骨粗鬆症	116
b. 性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症	118

資料 121

骨粗鬆症における医師主導型臨床研究：A-TOP研究会	122
治療薬のコストと医療経済	124
骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧	126
測定部位, 方法, 装置別の日本人の骨密度の判定基準値	127
骨粗鬆症患者QOL評価質問表(2000年度版)	128
文献	135
索引	166

I 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

骨粗鬆症は全身的に骨折のリスクが増大した状態である。WHO(世界保健機関)の定義では、「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」としている¹⁾。WHOの定義は、疾患としての骨粗鬆症とは骨折を生じるにいたる病的過程であることを明言し、骨折は骨粗鬆症の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」という用語は、明らかな概念のもとで使用されてはいなかったが、一般的には、脆弱性骨折を生じた例を骨粗鬆症と診断する傾向にあった²⁾。1991年にコペンハーゲンで行われた「コンセンサス会議」で上記のような骨粗鬆症の定義が提案され、これを1994年にWHOが追認し、以後はWHOの定義として紹介されるようになった¹⁾。

WHOでは骨粗鬆症の定義とともに、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て、骨粗鬆症の診断カテゴリー(基準)を設定した(表1)¹⁾。

これを受けてわが国でも1996年に骨粗鬆症の診断基準が作成された。わが国では脆弱性骨折のある例で

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 \geq -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 \leq -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。

は骨折リスクが高いという事実を取り入れ、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。

その後、骨密度以外の多様な骨折危険因子の存在が明らかになってきた。また、骨吸収抑制薬による骨折抑制効果が、骨密度上昇には大きく依存しないことも明らかになってきた。そこで、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」とすることが提案された³⁾。さらに、「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%を説明するとした。残りの30%の説明要因を「骨質」という用語に集約し、その内容には、微細構造、骨代謝回転、微細骨折の集積、骨組織の石灰化の程度などをあげた(図1)。

CQ 骨粗鬆症診断と骨折危険性の評価との関係は

骨粗鬆症はWHOの診断基準では骨密度で診断する。わが国の診断基準では骨密度と脆弱性骨折の有無で診断する。しかし、個人の骨折危険性に関与する要因は、

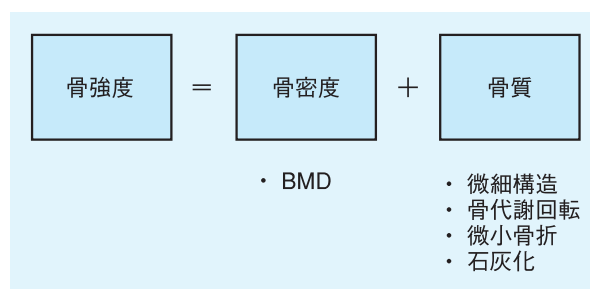


図1 骨強度におよぼす骨密度と骨質の関係(NIHコンセンサス会議のステートメントより)

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。

この2つだけではない。家族歴、生活習慣要因など、さまざまな危険因子があり、個人の骨折危険性はこれら多数の臨床的骨折危険因子の総合である。個人レベルでの骨折危険性を増大させる骨折危険因子の組み合わせが多数存在することは、骨を脆弱化させる病態の多様性を意味する。

1990年代、骨折危険因子についての情報が限られている状況で作成された、骨密度と脆弱性骨折の有無によるわが国の骨粗鬆症診断基準は、このような総合的な骨折危険性の評価の原型といえる。

近年、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を得るアルゴリズムが提案されるようになった。これは、骨折危険性の評価の一つの発展型といえるが、そのアルゴリズムは、複数の危険因子を総合しているとはいえ、個人のすべての骨折危険因子を含めているわけではなく、評価の対象としている危険因子は限定されている。したがって、現状では、骨粗鬆症診断基準と骨折危険性の評価法とは、取り扱う骨折危険因子の数と評価法に各々特徴があり、総合的な骨折危険性の評価のために、互いに補完的な役割を果たすものと考えてよい。

一定数の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、2004年にはWHOの研究グループが、世界の10コホートから収集されたデータに基づき、11個の骨折危険因子を同定し、絶対骨折率算定モデルを作成した⁴⁾。この骨折リスク評価ツール(Fracture Risk Assessment Tool)はFRAX[®]と呼ばれる。骨折危険性の定量的評価の開発により、骨粗鬆症の重症度が骨折危険率という一つの指標で直線状に並べられるようにはなった。しかし、骨折危険率の高いいわゆる重症骨粗鬆症と、それよりは骨折リスクの低い軽症の骨粗鬆症との相違は、単一の病因の重篤度による直線的な序列ではない。骨折危険率の上昇に、骨密度低下の要素が強く影響している骨粗鬆症

もあり、また、骨質劣化の要因が大きい骨粗鬆症もある。このような観点から個々の症例での骨粗鬆症の病態に基づいた治療薬の選択を考えるための手掛かりとしてのエビデンスはなお十分ではない。しかし、多様な骨折危険因子の存在と骨粗鬆症における骨折危険率の高低を理解して治療にあたるのが、日常の診療において重要である。

CQ 骨粗鬆症診断基準と薬物治療開始基準との関係は

骨粗鬆症の治療は、骨折危険性を抑制しQOLの維持改善をはかることが目的である。骨強度低下により上昇した骨折危険性を低下させる薬物治療はある。WHOの骨粗鬆症診断基準は骨密度、わが国の基準は骨密度と既存骨折の2つに着目したものであるが、薬物治療の開始は、骨粗鬆症の診断を行うとともに個人の有する多様な骨折危険因子を総合的に考慮し、骨折危険性を評価したうえで決定するものである。したがって、本ガイドライン2006年版および今回の改訂版では、骨粗鬆症診断とともにWHOの定めた危険因子などを含めた薬物治療開始基準が提唱された。ただし、この基準は、あくまでも現場で医師が治療方針を決定するための手掛かりの一つとして提唱されたツールであり、厳格な規則ではない。診療の現場では、骨代謝マーカーや生活習慣病の存在など、薬物治療開始基準に含まれない骨折危険因子も評価し、個々の患者との合意に基づいて治療を進めていくべきである。

まとめ

骨粗鬆症は骨折危険性が増大した状態であり、骨密度低下以外にも多様な骨折危険因子が存在する。診療では骨粗鬆症診断とともに、個人の骨折危険性を総合的に評価することが必要である。薬物治療の開始基準は日常診療における意志決定に資する目安の一つと考えてよい。

B. 骨粗鬆症の疫学

CCQ 骨粗鬆症の有病率と発生率はどのくらいか

1) 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研究参加者において、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^{5,6)}。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%、大腿骨頸部で男性12.4%、女性26.5%であった。この研究で得られ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、腰椎で診断した患者数は約640万人(男性80万人、女性560万人)、大腿骨頸部で診断した患者数は約1070万人(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者を骨粗鬆症とすると、その患者数は1280万人(男性300万人、女性980万人)となった。

2) 発生率

骨粗鬆症の発生率についての報告は国際的にも少ない。わが国においては40~79歳の住民について、腰椎骨密度調査結果から骨粗鬆症の発生率を推計した結果、男性においては1年間に約0.6%、女性では2.3%が新たに骨粗鬆症に罹患するとの報告がある⁷⁾。これを2005年の年齢別人口構成に当てはめてわが国の骨粗鬆症発生数(40~79歳)を推定すると、腰椎骨密度か

ら推定した骨粗鬆症の発生数は年間約97万人(男性16万人、女性81万人)となった。

CCQ 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

1) 大腿骨近位部骨折

大腿骨近位部骨折の発生率について、わが国においては厚生労働省研究班(班長：折茂肇)^{8~15)}により、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。最新の調査である2007年の結果では、大腿骨近位部骨折発生数は14万8100人(男性3万1300人、女性11万6800人)となった。過去5回の調査における大腿骨近位部骨折発生率の性、年齢別分布を図3に示す。

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¹⁶⁾と、2000年以降の調査ではヨーロッパ、北米(米国、カナダ)では発生率が低下に転ずる国が増えてきている。オーストラリア、ニュージーランド、シンガポールでも低下に転じ、香港はまだ上昇しているが、その上昇率は著しく鈍化したと報告されている。

2) 椎体骨折

近年の山村住民の10年間の追跡調査から椎体骨折の10年間の累積発生率は、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%であるとの報告があった¹⁷⁾。広島でのコホート研究の参加者2,356例を4年間追跡し、椎体骨折の発生率を推計した報告¹⁸⁾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、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¹⁹⁾。

3) 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関連骨折の発生率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年において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²⁰⁾。1986年と1995年の発生率をみると、女性にお

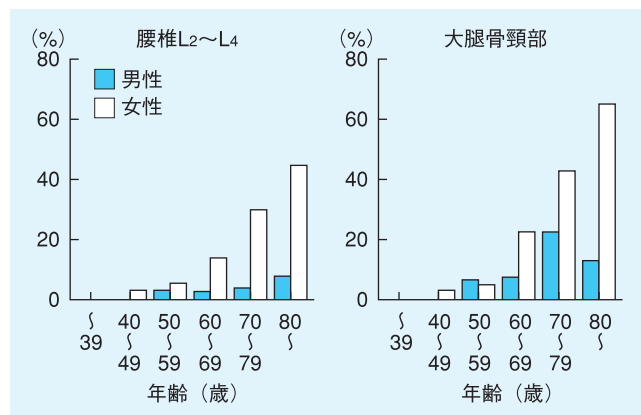


図2 骨粗鬆症の年代別有病率(文献6より作図)

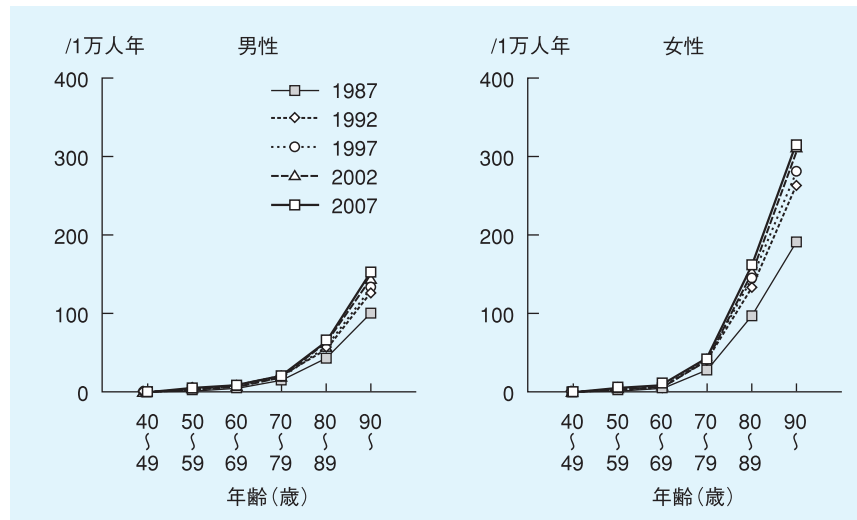


図3 大腿骨近位部骨折の性・年代別発生率とその推移

いて50歳代以降で高く、年齢とともに上昇傾向にあり、男性よりも高かった。

上腕骨近位端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年に鳥取県の発生数を調査し発生率を推計した²⁰⁾。これにより、男女とも60歳代以降で高く、女性において年齢とともに上昇傾向であること、男女別では女性で高いことがわかった。

CQ 骨粗鬆症による骨折の発生率に地域差はあるか

国内の骨粗鬆症による骨折発生率の地域差について、前出の大腿骨近位部骨折の全国調査によると、過去の調査では、いずれもその発生率は西日本で高く、東日本で低いという西高東低の傾向が認められている^{8～15)}。

国際的にみると、大腿骨近位部骨折のわが国あるいはアジア各国の発生率は欧米に比較してまだ低いといえる^{21～23)}。椎体骨折の有病率については、日本人、ハワイ生まれの日系米国人、米国白人の女性について同一の診断基準を用いて比較したところ、日本人がもっとも高く、ついで米国白人、日系米国人の順となって

いたとする報告²⁴⁾がある。また、同じ診断基準を用いた中南米人(アルゼンチン、ブラジル、コロンビア、メキシコ、プエルトリコ)、中国人(北京)と米国白人との比較では、米国白人がやや高く、中国人と中南米人の有病率はほぼ同じであったとする報告²⁵⁾がある。これらの結果より、四肢の骨折についてはわが国の骨折率は国際的にみて高くはないが、椎体骨折については欧米並みかそれ以上と考えられる。

まとめ

一般住民での40歳以上の骨粗鬆症の有病率は、腰椎で男性3.4%、女性19.2%、大腿骨頸部で男性12.4%、女性26.5%。40歳以上の腰椎骨密度から推定した骨粗鬆症の発生率は男性約0.6%/年、女性2.3%/年との報告がある。

大腿骨近位部骨折は依然として増加している。椎体骨折は減少している可能性がある。橈骨遠位端骨折は女性において増加している。

大腿骨近位部骨折のみで西高東低の国内地域差がある。国際比較ではわが国の大腿骨近位部骨折、四肢の骨折の発生率はまだ低い。椎体骨折は欧米並みかそれ以上である。

C. 骨粗鬆症の成因—骨強度低下のメカニズム

CQ 骨粗鬆症発症のメカニズムは

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²⁶⁾。しかし、骨粗鬆症の患者の病態は多様であり、骨密度の低下や骨質の劣化の仕方は一様ではない。骨密度は、学童期から思春期にかけて高まり、いわゆる骨量頂値(peak bone mass)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²⁷⁾。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²⁶⁾。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²⁶⁾([図4](#))。

CQ 骨密度の低下と骨質劣化のメカニズムは

骨密度の低下は、骨吸収の亢進が骨形成を上回るためであるが、同時に加齢に伴う骨芽細胞機能およびそれに伴う骨形成の低下も関与している^{28~30)}。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(receptor activator of NF- κ B ligand)の発現を抑制することによっても破骨細胞活性を抑制する。骨吸収の亢進は破骨細胞の活性化に依存するが、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³¹⁾。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^{32,33)}。これらの結果として、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³⁴⁾。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³⁴⁾。このように、骨リモデリングの亢進による構造劣化や類骨石灰化(第一石灰化)の終了した後の二次石灰化度の低下は

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、二次石灰化度は、骨リモデリングにより制御される。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とらえることが可能になってきた。computer tomography(CT)による脊椎骨や大腿骨頸部の微細構造解析³⁵⁾や、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³⁶⁾、dual-energy X-ray absorptiometry(DXA)による大腿骨頸部骨密度のデータを用いたhip structure analysis(HSA)³⁷⁾などが、構造指標を用いた骨強度評価法である。

骨質の劣化には、上述した骨リモデリングの亢進によって惹起される構造劣化や二次石灰化度の低下のみならず、骨基質の性状の変化も関与する³⁸⁾。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³⁸⁾。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、加齢とともに隣り合うコラーゲンの分子間に老化型の架橋が増加していくことが示されている³⁹⁾。老化架橋の本体は、酸化や糖化といった加齢や生活習慣病により高まる要因によって誘導される終末糖化産物(advanced glycation end products: AGEs)である^{39,40)}。老化架橋の増加は、骨の微小骨折の原因となり骨強度低下を招く^{39~43)}。老化架橋の増加は、酸化や糖化、カルボニルストレスの亢進により誘導される³⁸⁾。酸化ストレスを高める要因として、加齢、閉経、生活習慣病因子(動脈硬化因子、血中ホモシステイン高値、糖尿病、慢性腎臓病)があげられる⁴⁴⁾([図4](#))。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蛋白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る⁴⁵⁾。ビタミンK不足によるオステオカルシンの量の減少やグラ化の低下は骨の材質特性を変化させる。

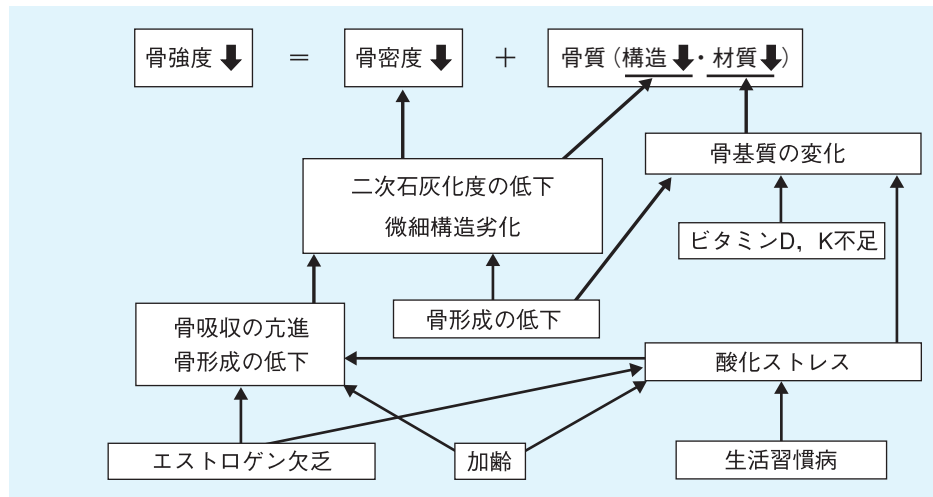


図4 骨強度の低下要因の多様性

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)により規定されるが、エストロゲン欠乏や加齢、生活習慣病は、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。

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蛋白の変化により、骨の脆弱性が

高まる疾患である。骨リモデリングの指標であ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、骨粗鬆症例の骨折リスクを評価する上で重要である。

D. 骨粗鬆症の予後

CCQ 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史的に変化する。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5、6に示す⁴⁶⁾。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⁴⁷⁾。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。

CCQ 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^{48～50)}。Ensrundら(2009)は低骨密度で椎体変形のある高齢女

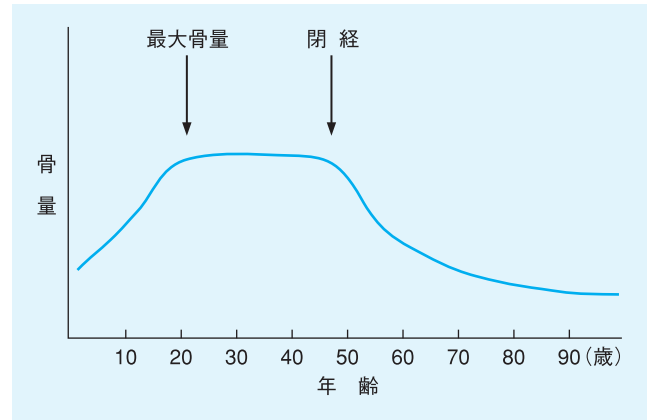


図5 骨量の経年的変化(文献46より引用改変)

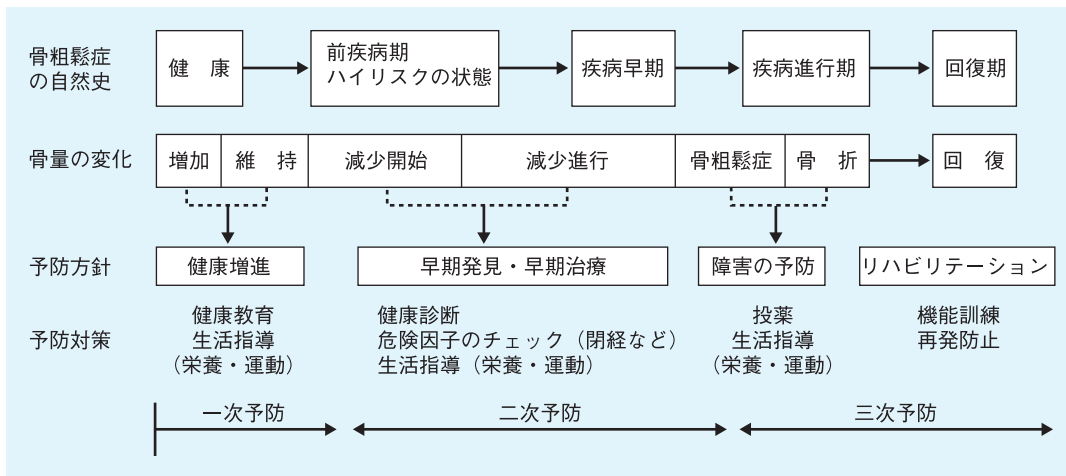


図6 骨粗鬆症の自然史と骨折の予防(文献46より引用改変)

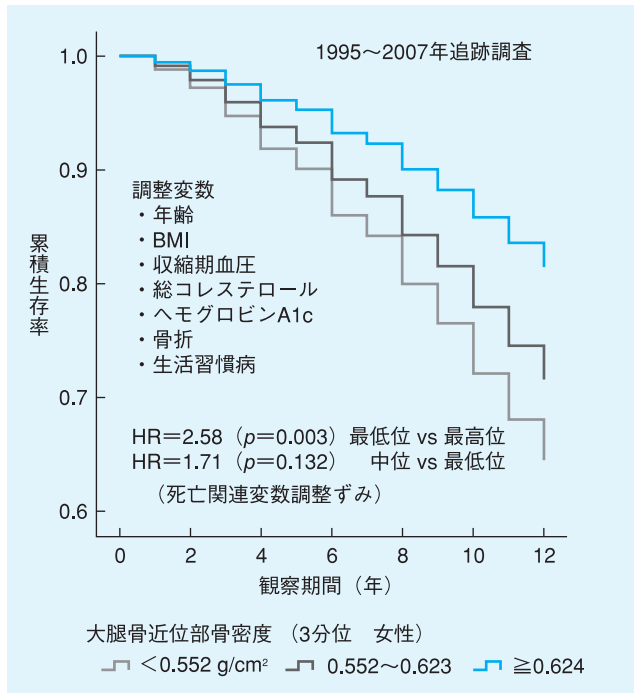


図7 初回調査時からの累積生存率(3分位による追跡)
(文献50より引用)

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關与していることを明らかにしている⁴⁸⁾。またNguyenら(2007)は60歳以上の高齢女性の15年間の追跡から大腿骨頸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⁴⁹⁾。わが国でも大腿骨頸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(2010)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、生存者190例(70.1%)、死亡者81例(29.9%)について、初回調査時の大腿骨近位部骨密度の3分位(最低位<math>< 0.552</math>, 中位$0.552 \sim 0.623$, 最高位$\ge 0.624 \text{ g/cm}^2$)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で調整しても、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7)⁵⁰⁾。

表2 不動化の危険因子

変数	ハザード比(HR)	95%信頼区間	p値
年齢	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)

CG 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判定の評価において、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⁵¹⁾。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⁵²⁾。

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(2009)は寝たきりや施設入所状態を「不動化(immobility)」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⁵³⁾。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

1) 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。

2) 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。

II 骨粗鬆症の診断

A. 総論

はじめに

骨粗鬆症の診断の手順は、以下のとおりである。

- (1) 骨粗鬆症と類似した疾患を除外する
- (2) 骨粗鬆症の原因や危険因子を明らかにする
- (3) 骨粗鬆症の重症度を評価し、骨折のリスクを決定する
- (4) 最適の治療を選択する

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、検診での要精検者などを対象に原発性骨粗鬆症の診断手順(図8)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(骨量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(第II章.F.診断基準の表15参照)を適用して確定する⁵⁴⁾。

CQ 医療面接(病歴の聴取)ではどのような事項を問うか

①続発性骨粗鬆症や低骨量をきたす他の疾患⁵⁴⁾の既往歴、②骨粗鬆症に伴う骨折の臨床的危険因子(表3)⁵⁵⁾の有無、③生活様式(カルシウム摂取状況、運動・日常の活動性、喫煙の有無、飲酒歴など)、④家族歴(特に骨粗鬆症や骨折)、⑤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短縮を反映)、体重の計測、BMIの算出、②円背、脊柱弯曲(椎体骨折を反映)の有無、③腰背部痛(表4)の有無などである。

CQ 骨量測定による診断はどうするか

骨密度は、性別、測定部位別、機種別に基準値が異なる。骨粗鬆症、骨量減少、正常の診断は診断基準で定められた基準値にしたがって行う⁵⁶⁾。

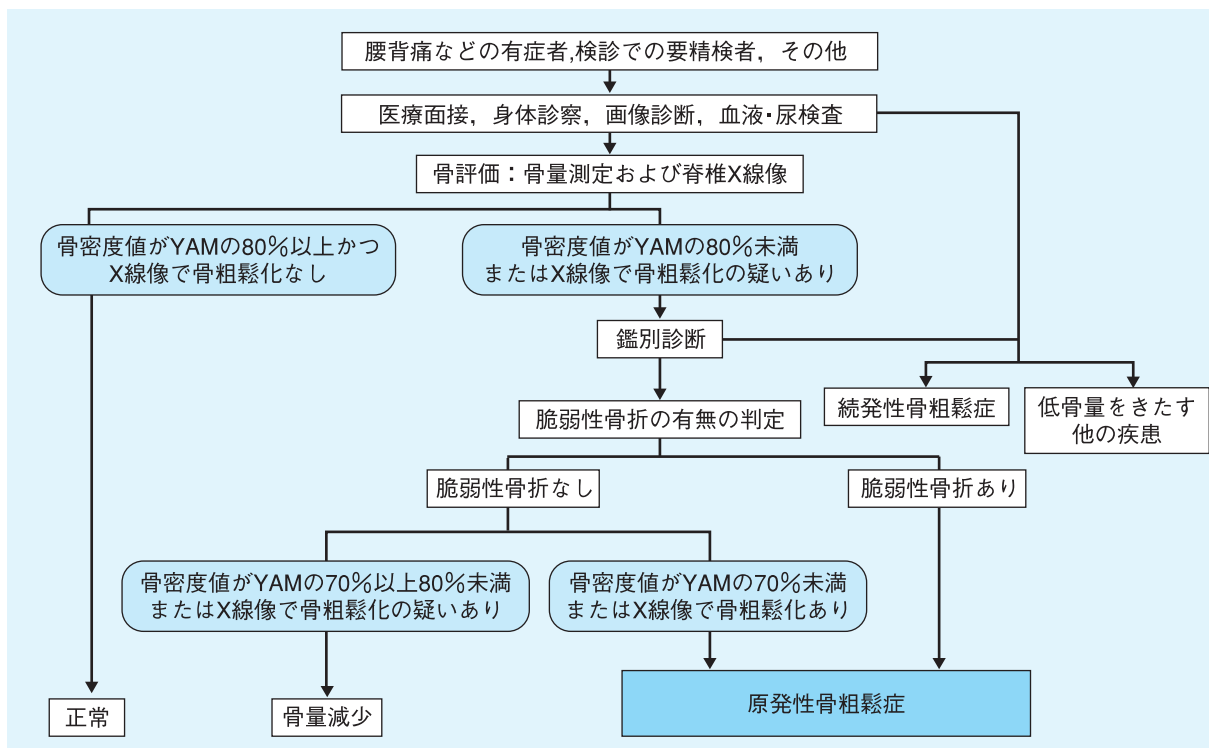


図8 原発性骨粗鬆症の診断手順(日本骨代謝学会雑誌18(3); 78. 2001より引用改変)

表3 骨折の臨床的危険因子(文献55より引用・改変)

年齢	続発性骨粗鬆症
BMIの低値	未治療の性腺機能低下症
脆弱性骨折の既往	炎症性大腸疾患
両親の大腿骨近位部骨折歴	長期間の不動
ステロイド薬治療	臓器移植
現在の喫煙	糖尿病
アルコールの過剰摂取	甲状腺疾患
関節リウマチ	慢性閉塞性肺疾患

表4 腰背部痛をきたす疾患

・腰痛症	・骨粗鬆症による椎体骨折
・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

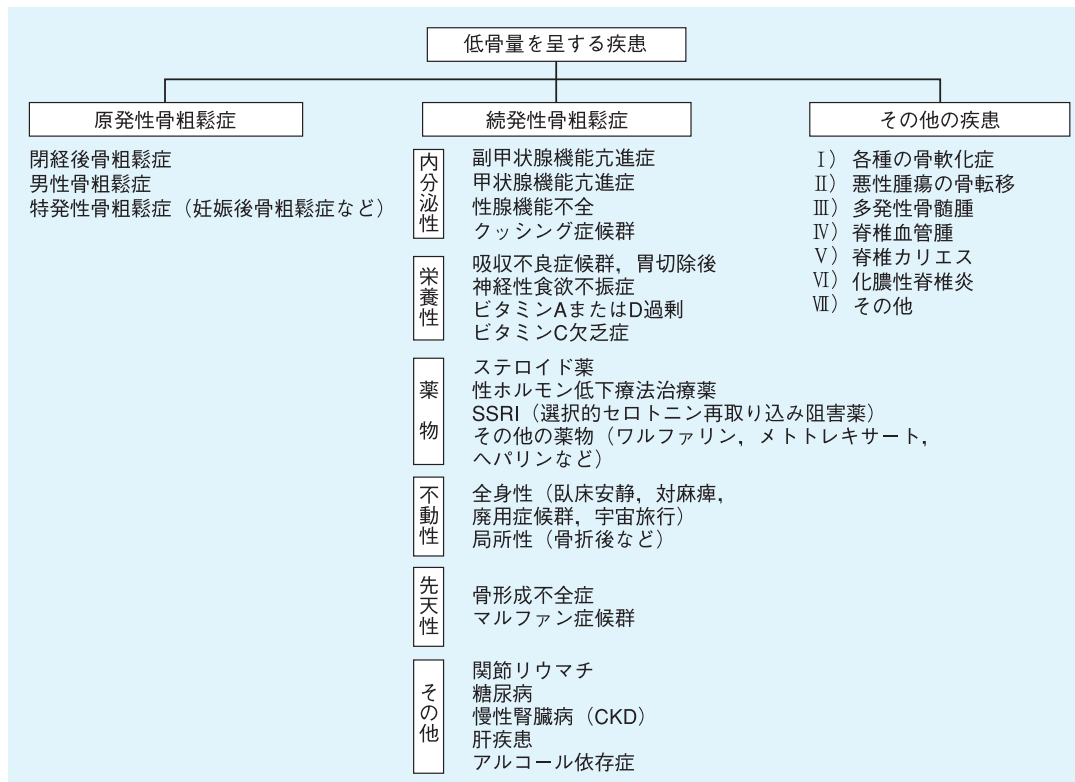


図9 低骨量を呈する疾患(日本骨代謝学会雑誌18(3); 81. 2001より引用改変)

CQ 鑑別診断が必要な疾患にはどのようなものがあるか

原発性骨粗鬆症との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9)、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)⁵⁷⁾があげられる。

まとめ

WHOおよび日本骨代謝学会による骨粗鬆症の診断基準は、いずれも骨密度を用いている^{1,54)}。NIHは、骨粗鬆症を、「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である。骨強度は骨密度と

表5 骨粗鬆症性椎体骨折と鑑別が必要な疾患(文献57から引用・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

骨質の二つの要因からなる」としている²⁶⁾。

いずれにしても、原発性骨粗鬆症の診断には、①類似疾患の除外と、②低骨量の存在が必須であり、骨粗鬆症性骨折のリスクは、骨密度と臨床的危険因子をあわせて評価する。

II 骨粗鬆症の診断

A. 総論

a. 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。脆弱性骨折は低骨量などが原因で、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、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10年間の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⁵⁵⁾。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、臨床的椎体骨折を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⁵⁸⁾。

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10)。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⁵⁹⁾。メタ解析にて、大腿骨近位部骨折後1年の死亡リスクは非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⁶⁰⁾。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⁵⁹⁾。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⁶¹⁾。

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²⁴⁾。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²⁴⁾。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10)。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^{62,63)}。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^{64,65)}。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⁶⁴⁾。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⁶⁶⁾。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、

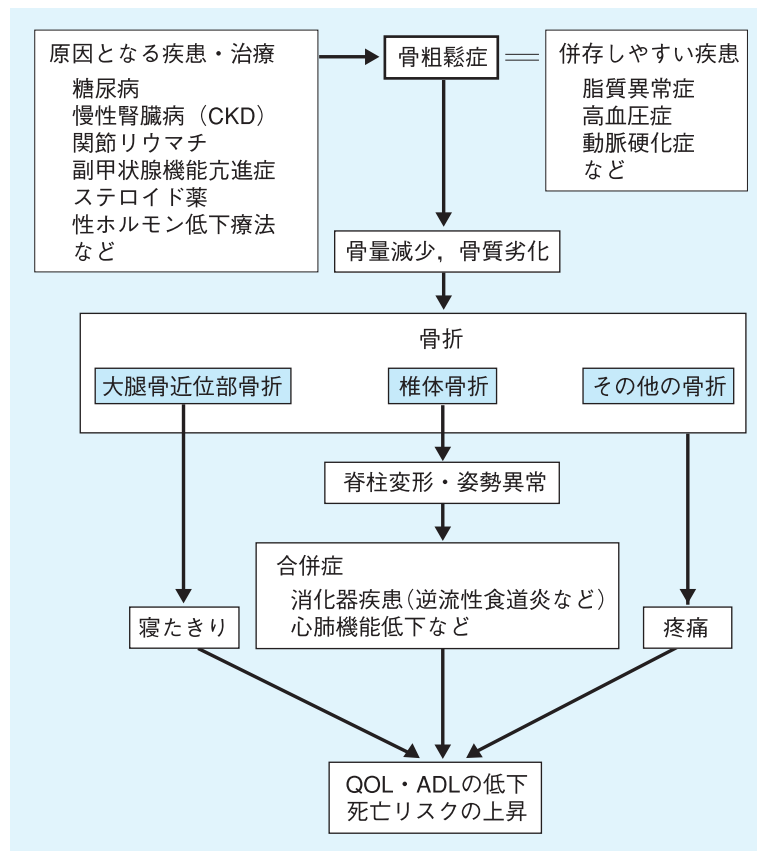


図10 骨粗鬆症の臨床像

中長期的には密接な関係が存在する⁶⁷⁾。

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10)。

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⁶⁸⁾、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⁶⁹⁾。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⁷⁰⁾。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10)。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⁷¹⁾、密接な関連性が明らかとなりつつある。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。骨粗鬆症に続発する疾患や、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。

II 骨粗鬆症の診断

A. 総論

b. 医療面接

CQ 骨粗鬆症の診断に医療面接はなぜ重要か

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)^{73,769)}。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、異なる人種や地域でも通用すること、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)。

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、時間が許される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。

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。

母娘間の骨量に関する遺伝性(heritability)は、前腕骨骨量で72%、大腿骨頸部骨量で67%という報告があり、骨密度における遺伝の影響はおおよそ70%と考えられる⁷⁴⁾。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

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⁷⁵⁾。

骨粗鬆症性骨折のうち椎体骨折の有無を問うことは医療面接では難しいが、前腕骨遠位端骨折や大腿骨近位部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い。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(円背)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ずることが多い。そのため、25歳時の身長より4 cm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⁷⁶⁾。

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。運動が骨量を増加させる効果に関するRCTの報告から、大きな効果ではないが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⁷⁷⁾。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いる^{78,8)}。

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

表6 医療面接での質問項目(文献769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

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、運動の概念が人によって異なることにも注意が必要で、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。これらについては厚生労働省が日本人の食事摂取基準(2010年版)を提唱し⁸⁰⁾、カルシウムの推奨量(recommended dietary allowance: RDA)、ビタミンDとビタミンKの目安量(adequate intake: AI)を定めている(第V章C. a. 食事指導の項参照)。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(B₆, B₁₂, 葉酸)、ストロンチ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剤あるいはサプリメントから摂取していることも多いので、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。

表7 WHOの提唱したFRAX[®]に用いられる危険因子(文献73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

CQ 喫煙とアルコール摂取の意義と聴取の仕方は

喫煙と過度の飲酒はそれぞれ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⁸¹⁾。

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)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とされている⁸²⁾。

まとめ

医療面接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いて行う。

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、喫煙やアルコールの過量摂取習慣などの危険因子に関する聴取は重要である。

II 骨粗鬆症の診断

A. 総論

C. 身体所見

CQ 体重が軽い人は骨密度が低いのか

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(大腿骨頸部骨密度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⁸³⁾。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⁸⁴⁾。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⁸⁵⁾。藤原らは閉経後日本人女性で骨粗鬆症自己評価ツール:FOSTA⁸⁶⁾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⁸⁷⁾。Wagh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⁸⁸⁾。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¹⁰⁴⁾。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(表8)

FIT研究に参加した1万3732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⁷⁶⁾。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(大腿骨頸部骨密度Tスコア < -3.5)の関連性は認められなかった⁸³⁾。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リスクの関係は, 身長低下が2cm以上あると椎体骨折リスクが13.5倍, 4 cm以上では20.6倍になると報告している⁸⁹⁾。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⁹⁰⁾。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⁹¹⁾。広島コホート研究では椎体骨折があると1.49 cmの身長低下が観察され⁹²⁾, 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⁹³⁾。Position Statement of the North

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
83	2000	3 cm	骨密度との関連なし	IVb
90	2010	3 cm	椎体骨折リスク1.49倍	IVb
92	2007	2 cm	骨折群と非骨折群の比較	IVb
93	1996	2.1 cm	骨折群と非骨折群の比較	IVb
94	1998	3.8 cm	骨粗鬆症の臨床サイン	IVb
89	2005	2 cm 4 cm	椎体骨折リスク13.5倍 椎体骨折リスク20.6倍	IVb

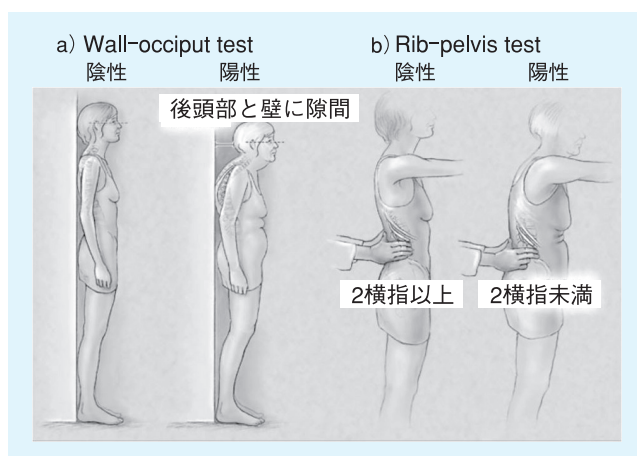


図11 亀背の評価法(文献97より改変)

American Menopause Societyでは骨粗鬆症の臨床サインとして、最も身長の高かった時に比べて1.5インチ(3.8cm)の身長短縮をあげている⁹⁴⁾。

CQ 亀背があれば骨粗鬆症と診断できるか

亀背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例の女性を対象に亀背の程度を測定し、骨密度との関連を検討した。最も高度な亀背変形を示した上位10%の女性では骨密度が低下していた⁹⁵⁾。一方、亀背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。その報告では亀背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⁹⁶⁾。

CQ 簡易な亀背の診断法は

1) wall-occiput distance(図11-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されている⁹⁷⁾。

2) rib-pelvis distance(図11-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⁹⁷⁾。

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⁹⁸⁾。一方、1,365例の白人閉経後女性(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⁹⁹⁾。

CQ 転びやすさをどう評価するか

EPIDOS研究で、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継足歩行ができない、③視力低下、④下腿周計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4倍以上になる¹⁰⁰⁾。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¹⁰¹⁾。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ヵ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¹⁰²⁾。

評価と推奨

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。

2cm以上の身長短縮、FOSTAが-4未満、亀背、歯数が20未満などの身体所見を有する患者には積極的に骨密度検査やエックス線検査を行うことを推奨する(グレードB)。

II 骨粗鬆症の診断

B. 骨評価

a. dual-energy X-ray absorptiometry: DXA

CQ DXAをいつ、誰に、どのように行うか

- ①骨粗鬆症治療を行う可能性がある症例を対象とする¹⁰⁵⁾。
- ②65歳以上の女性¹⁸⁾、危険因子を有する65歳未満の閉経後から閉経周辺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)¹⁰⁵⁾。危険因子とは、過度のアルコール摂取(1日3単位以上:1単位エタノール8~10g)、現在の喫煙、大腿骨近位部骨折の家族歴である。
- ③70歳以上の男性(レベルI)¹⁰⁶⁾、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)¹⁰⁵⁾。
- 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く、診断にはYAMに対するパーセンテージの低い方を用いる(レベルI)¹⁰⁷⁾。腰椎DXAでは前後方向を測定し、側方向測定は診断に使用しない¹⁰⁷⁾。大腿骨近位部DXAでは、頸部、転子部、全骨(total hip: 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。

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。ただし、高齢者において脊椎変形¹⁰⁸⁾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2中手骨の骨密度を測定する。

CQ 測定値の扱い方は

①腰椎DXA

通常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。

②大腿骨近位部DXA

total hipと頸部の骨密度のうちYAMに対するパーセンテージの低い方を採用する。ワード三角部骨密度は診断に使用しない¹⁰⁷⁾。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、total hipが望ましい。

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装置の測定精度と呼ぶ。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したが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。施設内の測定精度を把握していることが望ましい¹⁰⁹⁾。

CQ 前腕骨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¹⁰⁷⁾。たとえば、両股関節術後例、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

腿骨のいずれかが測定できない場合に、第2選択部位として前腕骨を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)は最適の測定部位である。

前腕骨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を計測する。

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¹¹⁰⁾、および既存骨折の有無と新規骨折発生との相関¹¹¹⁾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(レベルI)^{112,113)}。骨密度が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^{114,115)}。躯幹骨DXAが高リスク症例の検出に最も役立つ(レベルI)^{116~118)}。骨折リスクは同部位の骨密度と最もよく相関し、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¹¹⁵⁾。大腿骨近位部骨密度は椎体骨折をはじめ、あらゆる骨折の予知能に優れ(レベルI)^{112,114,119)}、大腿骨骨密度1SD低下は、あらゆる部位の骨折リスクが1.6倍上昇することを意味する¹¹⁵⁾。

CQ DXAの新しい応用方法は

hip structure analysis (HSA)¹²⁰⁾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の評価におけるHSAの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4 cm以上の身長低下、経過観察中2 cm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6 cm以上の身長低下、経過観察中3 cm以上の身長低下などを指標に、VFAの適用を決める。

まとめと評価

脆弱性骨折を有する症例、および65歳以上の女性と70歳以上の男性、また危険因子を有する65歳未満の閉経後および閉経周辺期の女性と70歳未満の男性を対象に、腰椎および大腿骨近位部の2部位のDXAが望ましい。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、total hipと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。

II 骨粗鬆症の診断

B. 骨評価

b. その他の骨量測定(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^{121,122)}。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減少し、男性はなだらかに減少する⁵⁶⁾。

CQ MDで骨折リスクを評価できるか

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¹²³⁾。

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

定量的超音波骨量測定QUS(quantitative ultrasound)法は超音波の骨内の伝搬速度(speed of sound: SOS)と減衰係数(broadband ultrasound attenuation: BUA)を測定することにより、骨量評価を行う方法である^{124~126)}。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汎用されるが、診断には用いられない。保険が適用(80点)される。

QUSは、単に骨密度を測定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。小児や妊産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¹²⁹⁾ことがあげられる。QUSに使用されるパラメーターは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¹²⁷⁾。

CQ QUSで骨折リスクを評価できるか

QUS値は横断調査、症例対照研究において、骨折のある例では、ない例と比べると15~30%低かったと報告されている^{130,131)}。骨折判別のROC解析においても、AUC(area under curve)は、大腿骨近位部骨折では0.7~0.75、椎体圧迫骨折では0.65~0.75、橈骨その他の骨折では0.6前後であり、QUS低値は骨折の判別には優れていた^{130,132,133)}。日本人においても欧米と同様に大腿骨近位部骨折においてAUCは0.8前後あり、判別率が高かった¹³⁰⁾。骨折リスクに関しては、縦断調査より、欧米人の高齢女性において、QUS値が1SD低下することにより骨折リスクは1.6倍から2.0倍となるという報告がある^{131,114)}。日本人における縦断的調査ではSOSが1SD低下することにより、大腿骨近位部骨折の相対リスクは2.5上昇した¹³⁰⁾。

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。

CQ QUSで治療効果を評価することができるか

踵骨は荷重骨であり、海綿骨に富んでいることから薬物治療の効果のモニタリングにも適した部位と考えられるが、測定誤差がまだ大きいことから、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¹³⁴⁾。しかし、QUSは非侵襲的で簡便であることから、保険診療と関係なく繰り返し測定を行うことにより、測定誤差は少なくすることが可能である。

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、二次パラメーターのstiffnessはDXAで得られるのと同等の9%の上昇が報告されてい

る¹³⁶⁾。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な上昇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¹³⁵⁾、ホルモン補充療法(hormone replacement

therapy: HRT)では対照群に対して、有意な低下抑制が認められた¹³⁷⁾。ビタミンD薬では対照群との間に有意な差は認められなかった¹³⁸⁾。

II 骨粗鬆症の診断

C. 骨粗鬆症性骨折の診断

a. 椎体のエックス線写真による骨粗鬆化と骨折の評価

CQ 胸腰椎のエックス線撮影はどのように施行するか

胸腰椎のエックス線写真は、椎体の骨折・変形、退行性変化の判定、骨粗鬆症に類似した疾患(腰背部痛、円背や低骨量を呈する疾患)との鑑別に必要である。

胸腰椎(正面・側面像)のエックス線撮影時には、使用フィルム、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、撮影時の呼吸状態を一定にする¹³⁹⁾。また、コンピューター処理した画

(computed radiogram: CR)では処理方法も統一する。

CQ 椎体エックス線写真で骨粗鬆化は判定できるか

骨萎縮度判定基準による萎縮度^{54,56)}は海綿骨骨梁構造の変化を反映する(表9)。DXAによる骨密度とも相関を示すが、客観性や定量性ではDXAより劣る⁵⁴⁾。また、CR画像のモニター診断では、画像の処理や閲覧時の条件の違いによって、判定結果が影響される。

表9 椎体エックス線写真での骨粗鬆化の判定法(文献54, 56より引用)

椎体エックス線写真での骨粗鬆化	骨萎縮度判定基準	椎体のエックス線写真所見
なし 疑いあり あり	骨萎縮なし 骨萎縮度Ⅰ度 骨萎縮度Ⅱ度以上	縦と横の骨梁が密に走行 縦の骨梁が目立つ 縦の骨梁が粗となる 縦の骨梁が不明瞭となる

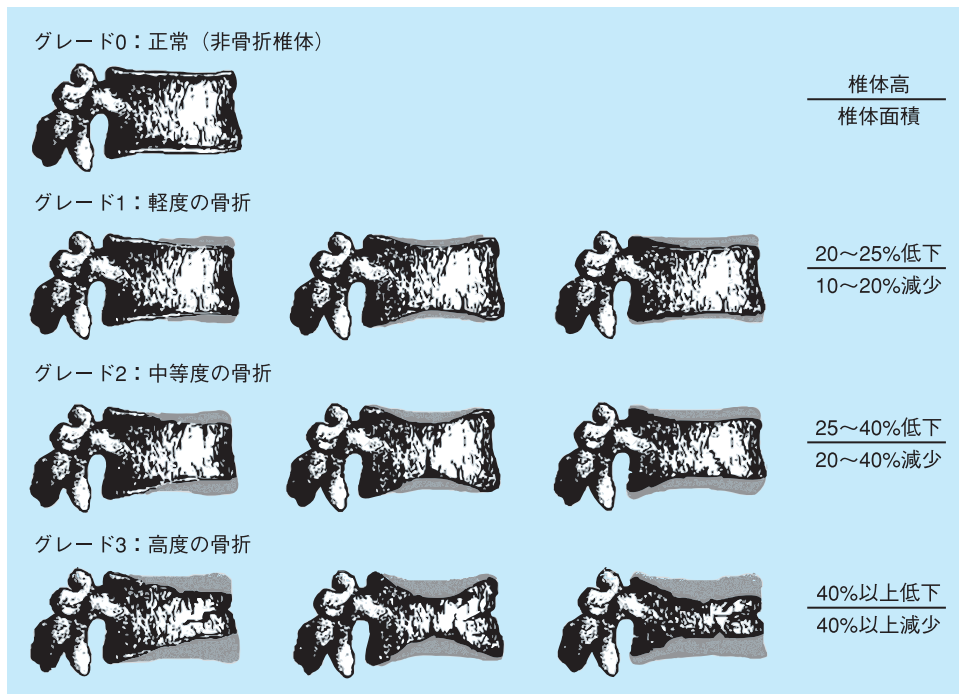


図12 椎体変形の半定量的(SQ)評価法(文献140より引用改変)

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10 椎体骨折の判定法(QM) (文献56より引用)

椎体骨折の判定は、胸腰椎の側面エックス線写真を用いて以下の基準にしたがって行う。

- ・原則として、測定を行いC/A, C/Pのいずれかが0.8未満、またはA/Pが0.75未満の場合を圧迫骨折と判定する。
- ・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よりそれぞれが20%以上減少している場合を圧迫骨折とする。
- ・ただし臨床的に新鮮な骨折例でエックス線写真上明らかに骨皮質の連続性が断たれたものは、上記の変形に至らなくとも圧迫骨折としてよい。

CC 椎体変形の半定量的評価法(semiquantitative[SQ]assessment)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¹⁴⁰⁾(図12)。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。なお、椎体変形の形状(wedge, biconcavity, crush)は、グレードの判定には用いない。

CC 椎体変形の定量的評価法(quantitative morphometry[QM])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(第V章 B. c. 椎体の変形と骨折, 図24参照)。計測には、山本らの方法¹⁴¹⁾や、National Osteoporosis Foundationの評価法¹⁴²⁾が用いられる。

CC 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。骨折の急性期を意味する場合は、新規骨折ではなく新鮮骨折を用いる。

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。

CC 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、最初に骨折以外の原因による椎体変形を除外する必要がある。

既存骨折の判定には、SQ, QMの単独または両方を用いることが多い。

SQではグレード1以上を骨折と判定する。

QMでは日本骨代謝学会の判定基準(表10)⁵⁶⁾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。

CC 新規椎体骨折の判定はどのように行うか

SQ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)の変化のいずれか一方のまたは両方により判定する。カットオフ値として、椎体高比では15%や20%, 椎体高では3mmや4mmが用いられる^{58,143~153)}。

日本人女性についての検討結果¹⁴³⁾では、椎体高比が15%以上低下し、さらに①椎体高の絶対値が3mm以上低下したとき、感度は49.17%, 特異度は99.92%, ②4mm以上低下したとき、感度は50.83%, 特異度は99.90%であると報告されている。

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、治癒が遷移した場合には、増悪骨折(骨折椎体に新たに発生した骨折)との区別が難しいことがある。

CC 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軽度のことが多いので、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、椎体変形の程度を確認することが必要である。

まとめ

骨粗鬆症の臨床研究や診療の標準化には、椎体骨折の評価基準の設定が必要である。

既存椎体骨折の判定は、SQ, QMのいずれかまたは両方を用いることが多い。

新規椎体骨折については、SQ, QMを用いて判定し、さらに判定結果の調整を行う場合もある。

II 骨粗鬆症の診断
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^{154,155)}

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週以内では、エックス線による診断に比べ診断率は高い。

椎体骨折以外の骨粗鬆症性骨折について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、新鮮骨折はT1強調画像では低信号、short-TI inversion-recovery(STIR)では高信号となる。さらに、椎体骨折においては、T1強調矢状断画像による下記の所見を参考にして診断する。

- 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局限

され、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骨折で

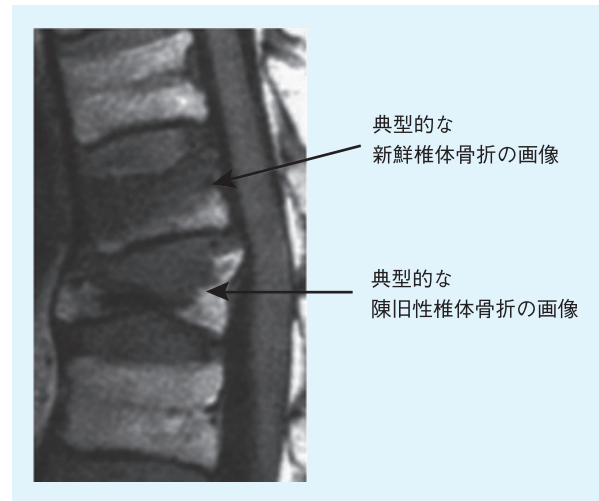


図13 MRI(T1強調画像)による椎体骨折診断判定の例(文献157より引用)

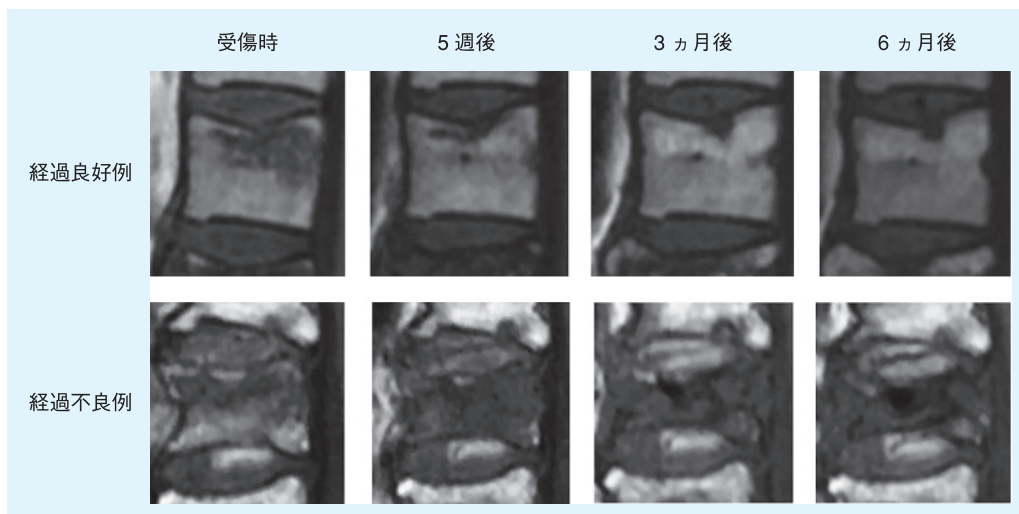


図14 MRI所見の変化例(文献158より引用)

はない(図13)¹⁵⁷⁾。

CQ 骨折後の時間経過でMRI所見はどのように変化するか

椎体骨折のT1強調画像の時間的変化は新鮮期で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ヵ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14)¹⁵⁸⁾。

経過不良例では3ヵ月後は後壁の正常化がみられず、さらに、6ヵ月後でさえ、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

新鮮骨折では椎体高が減少していないこともしばし

ばある。MRIでは新鮮期には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、骨折後長期間経過し損傷が完全に治癒した後では、信号強度の変化はない。

まとめと評価

新鮮椎体骨折ではMRI診断が最も診断率が高いが、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と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¹⁵⁶⁾。

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. 骨代謝マーカー測定

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¹⁵⁹⁾、骨密度とは独立した骨折危険因子であることも確認されている^{160,161)}。骨吸収抑制薬の骨密度上昇効果との関連性や¹⁶²⁾、非椎体骨折抑制効果との関連性も明らかにされている¹⁶³⁾。

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¹⁶⁴⁾。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15)。ただし、骨代謝に及ぼす影響の少ない治療薬を選択する方針が決まっている場合には、薬物治療の効果を評価するために骨代謝マ-

ーカーを測定する意義は少ない。

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ヵ月以内の測定)(表11)。それぞれの基準値が明らかにされているが(表12)、測定方法が多様化しているため¹⁶⁵⁾、依頼した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例があり、このような患者では骨吸収抑制薬の積

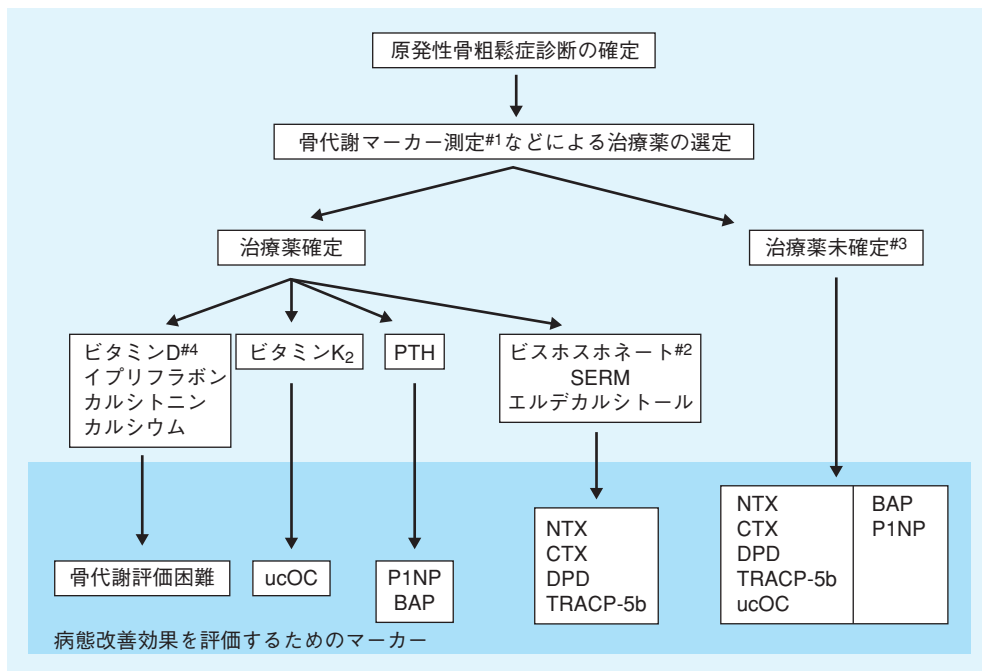


図15 骨粗鬆症における骨代謝マーカー測定(案)

#1: ビスホスホネート服用者は少なくとも6ヵ月、その他の骨粗鬆症治療薬は1ヵ月間休薬してから測定する。テリパラチドによる治療については未確立。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: 長期ビスホスホネート治療予定者は、骨吸収マーカーとBAPあるいはP1NPを測定。

#3: 骨吸収マーカーと骨形成マーカーを各1種類測定する。

#4: エルデカルシトールを除く。

表11 原発性骨粗鬆症診療で健康保険が適用される骨代謝マーカー

	検体	マーカー名	略語	測定法	骨粗鬆症診療で算定される 保険点数
骨吸収 マーカー	血清 血清・血漿 血清・血漿	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, ECLIA	170点
		酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ	TRACP-5b	EIA	160点
	尿 尿 尿	デオキシピリジノリン	DPD	EIA, CLEIA, HPLC*	200点
		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	170点
骨形成 マーカー	血清 血清・血漿	骨型アルカリホスファターゼ	BAP	CLEIA, EIA	170点
		I型プロコラーゲン-N-プロペプチド	P1NP	RIA, ECLIA*	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	170点

*：健康保険適用外

表12 骨代謝マーカーの基準値, カットオフ値, 異常高値(文献164より一部引用)

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		
尿中DPD	2.8～7.6 ^{#1} nmol/mmol・Cr	EIA	5.9	7.6	>13.1	23.5
尿中NTX	9.3～54.3 ^{#1} nmolBCE/mmol・Cr	EIA	35.3	54.3	>89.0	27.3
尿中CTX	40.3～301.4 ^{#1} μg/mmol・Cr	EIA	184.1	301.4	>508.5	23.5
血清BAP	2.9～14.5 ^{#2} μg/L	CLEIA	未確定	—	>22.4	9.0
血清BAP	7.9～29.0 ^{#2} U/L	EIA	21.1	29.0	>75.7	—
血清(血漿)P1NP	14.9～68.8 ^{#1} μg/L	RIA	未確定	—	>79.1	12.1
血清NTX	7.5～16.5 ^{#3} nmolBCE/L	EIA	13.6	16.5	>24.0	16.3
血清(血漿)CTX	0.100～0.653 ^{#1} ng/mL	EIA	未確定	0.653	>1.030	23.2
血清(血漿)TRACP-5b	120～420 ^{#2} mU/dL	EIA	309	420	>760	12.4
血清ucOC	3.94 ^{#2,4} ng/mL	ECLIA	—	4.5	—	32.2

^{#1,2}:30～44歳の閉経前女性, ^{#2}:測定キット発売会社資料より, ^{#3}:40～44歳閉経前女性, ^{#4}:基準値としては設定させておらずカットオフ値4.5 ng/mLが用いられている。

骨減少カットオフ値：閉経前女性平均+1.0 SDに相当

骨折カットオフ値：閉経前女性平均+1.96 SDに相当

異常高値の場合は、原発性骨粗鬆症以外の骨疾患についても考慮する。

(注)：測定項目が増加し、測定方法も多様化しているために、基準値については依頼した測定会社の基準値を確認する必要がある。

骨折カットオフ値については、閉経前女性平均+1.96SD。

最小有意変化(MSC)は日差再現性の平均値を基準として2倍した値より算出した。

極的な投与が推奨されていることから、骨吸収マーカーの測定は治療開始の参考となる。

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(酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ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。これまでの報告は、

表 13 骨代謝マーカー測定における注意事項

早朝空腹での検体採取を基本とする^{#1}
 骨折発生24時間以内に評価^{#2}
 前治療の影響が消失するのを待つ^{#3}
 急激な生活習慣の改善があれば、安定するのを待つ^{#4}
 測定機関や方法による基準値をもとに判断する

- #1: 特に、CTXは日内変動が大きいために、早朝空腹での検体採取が強く推奨される。ビスホスホネートやテリパラチドの治療効果を判断する場合は、検体採取条件を一定にすれば、絶食の必要性は少ない。
 #2: 骨折24時間以内であれば、骨折が骨代謝に与える影響は少ない。
 #3: ビスホスホネート治療は少なくとも6ヵ月、その他の治療は1ヵ月以上休薬する。副甲状腺ホルモン薬治療については未確立である。
 #4: カルシウム摂取や蛋白摂取の増加で骨代謝が変化すると報告がある^{169,170}。

尿中NTXやCTXを利用したものが多。TRACP-5bは日内変動が少なく¹⁶⁶、腎機能の影響がない¹⁶⁷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¹⁶⁴。基準値はすでに公表されているものの(表12)、一部のマーカーについてはまだこれらのデータがない。なお、低体重者や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、低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)、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がある可能性があるが、臨床的差異は明らかではない。骨代謝におけるビタミンK不足の有無の判断にはucOCが利用できる。

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

13)。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。日本人の基準値(表12)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(早朝第一尿/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日内変動が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¹⁶⁸。すでに治療中である患者の本来の骨代謝状態を評価する場合は、治療を中止して治療の影響が消失するのを待つ。ビタミンD、ビタミンK₂、イプリフラボンでは少なくとも1ヵ月以上、ビスホスホネート薬では6ヵ月以上の休薬期間が必要である。ラロキシフェンについても1ヵ月以上の休薬が必要とされている¹⁶⁴。

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ます、食生活が大きく変化したことが明らかな場合は、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¹⁷¹。

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¹⁶⁴として明らかにされている(表12)。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留意する必要がある。

まとめ

骨粗鬆症の治療には長期間の投薬が必要であり、骨折や骨密度に対する有効性を評価するにはかなりの時間や設備が必要である。骨代謝マーカーは治療方針の決定のみならず、一部の薬物においてはより早期の治療効果の判定にも効果的に利用することができる。骨代謝マーカーは測定変動が大きいことから、検体採取時間を一定にするなどの注意が必要である。

E. 鑑別診断

CQ 骨粗鬆症において鑑別すべき疾患は

診療現場において骨粗鬆症を疑うべき対象は、椎体骨折を含む脆弱性骨折のある例、および低骨密度の例である。したがって、原発性骨粗鬆症と鑑別すべきは、何らかの原因により原発性骨粗鬆症と同様の病態を呈する続発性骨粗鬆症と、骨粗鬆症とは病態の異なる骨粗鬆症類縁疾患の2群に分けることができる。また、続発性骨粗鬆症の原因には、薬物や栄養障害、生活習慣の一部などが含まれるため、特定の疾患のみならず患者の全体像にも気を配る必要がある。

続発性骨粗鬆症をもたらす原因(第VI章A. 総論, 表52)および骨粗鬆症類縁疾患(第VI章A. 総論, 表53)を念頭に置きつつ診断を進める。特に閉経前年齢の女性や男性では続発性骨粗鬆症の可能性が高いため慎重に対応する。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必要がある。

CQ 鑑別診断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。しかしながら、抗けいれん薬や精神科疾患に関する薬物、あるいは実際の飲酒量など、初診時には患者から聞き出しにくい情報も多い。したがって、初診時の情報のままで診療を続けることなく、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。

既往歴として重要なものは、月経歴と骨折歴および消化管の手術歴などである。45歳未満の閉経は早期閉経であり性腺機能低下症として対応する必要がある。脆弱性骨折の既往は、続発性を含む重症度の高い骨粗鬆症を示唆する。消化管手術歴は可能な限り詳細に聴取することが望ましい。胃切除術では、全摘かつビロートII法もしくはRoux-en-Y法で再建された場合にビタミンDとカルシウムの吸収不全をきたしやすい。また、大腸広汎切除や繰り返す腸管手術では短腸症候群による栄養障害が生じやすい。臓器移植も続発性骨粗鬆症の原因となる。

アルコール摂取量に関する情報は患者が過少申告す

る傾向があることに注意が必要である。また、最近ではアルコール飲料の種類が多いので慎重に対応する。わが国では、日本酒を1日2合以上毎日摂取する場合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(エタノール30g)程度になるので、注意が必要である。

薬物情報に関しては、「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べきである。また、内服のみでなく注射剤(GnRHアゴニスト、ステロイド薬など)や外用剤(貼付エストロゲン薬、吸入もしくは点鼻ステロイド薬など)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り、注意が必要である。

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(バセドウ病など)は特徴的な身体所見に注意する。しかしながら、高齢者で発症するバセドウ病は身体所見が乏しいことが多く、また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。高齢者のクッシング症候群も典型的なクッシング徴候を示すことが稀であり、注意を要する。特に、最近では潜在性(サブクリニカル)クッシング症候群として身体徴候に乏しい患者群が存在することが明らかにされているが、このような患者は骨密度が低く、骨折発生率が高いことが報告されている^{172~174)}。また、2型糖尿病などの生活習慣病の患者の中にサブクリニカルクッシング症候群が潜んでいることもある¹⁷⁵⁾。一般に骨粗鬆症では痩せ傾向にある患者が多いが、逆に中心性肥満傾向のある骨粗鬆症患者ではクッシング症候群の可能性も念頭に置く。

痩せの著しい患者では、神経性食欲不振症や吸収不良症候群の可能性を考慮する。

表 14 続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査とその結果に対応する原因

検査の種類		検査結果	原疾患
I. 血液検査	1) 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)
	2) 生化学	高Ca血症	原発性副甲状腺機能亢進症
		低Ca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, 骨パジェット病
		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
	3) 血清	高血糖	糖尿病, ステロイド薬内服
CRP高値		関節リウマチおよびその他の慢性炎症性疾患	
II. 尿検査	1) 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)
	2) 生化学	高Ca尿症	原発性副甲状腺機能亢進症など

CQ 鑑別診断に必要な画像所見は

骨粗鬆症の診断においては、胸腰椎の単純エックス線像は不可欠である。圧迫骨折の有無を評価する以外にも、魚椎変形(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)は骨軟化症の診断を強く示唆する所見である。また、胸郭の釣り鐘様変形も骨軟化症に特徴的なエックス線画像所見である。

著しいBAP高値を認める場合には、骨シンチグラフィが有用な場合がある。この検査の利点は、骨代謝が局所的に亢進した病巣を全身的に検索できるところにある。骨パジェット病、悪性腫瘍の骨転移あるいは骨軟化症の診断においても有用である。多発性骨髄腫の病巣は、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必要となる。

CQ 鑑別診断に必要な血液・尿検査は

日常診療で実施される検査とその結果に対応する続発性骨粗鬆症の原因を表14に示す。

最近の研究は、疾患に特徴的な身体所見や症状がなくとも(すなわちサブクリニカルでも)内分泌学的に異常があれば骨代謝に障害をもたらす、骨密度の低下や骨折リスクの上昇につながることを示すものが多い。しかしながら、内分泌疾患は原発性骨粗鬆症に比べると圧倒的に有病率が低いため、血算や生化学一般検査と同様に骨粗鬆症患者全例に実施することが望ましいとは断定できない。一方で、内分泌疾患は治療可能であり、その治療により骨粗鬆症も改善することから、病歴、既往歴、身体所見、一般検査から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可能性がある。一般に、大学病院などの専門的診療を担当する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ものと推測される。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¹⁷⁶⁾とする成績が報告されている。

高齢男性の性腺機能低下症の評価は、内分泌学的な

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¹⁷⁷⁾。しかしながら、日本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、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に対応を必要とする疾患が含まれるため、そこで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。しかしながら、骨粗鬆症の鑑別診断に際しては、原発性骨粗鬆症の有病率がきわめて高いため、除外診断に要する労力と費用が効果に照らして適切であるか否かが未解決の問題である。

骨粗鬆症が疑われるすべての患者において、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、生化学および一般尿検査は実施することが望ましい。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。胃手術後や薬物性の場合は、通常、原因を取り除くことは困難であるので、積極的に骨粗鬆症の治療介入を行うことが望まれる。

F. 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(2000年度改訂版)」(表15)⁵⁴⁾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¹⁷⁸⁾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た1996年の診断基準を改訂したものである。改訂にあたっては新規椎体骨折の発生に関する縦断調査をもとにしたROC解析の結果も参考にされた。一方、国際的な診断基準ともいえるWHOの診断基準は疫学的な研究によって得られた「生涯骨折リスク」をもとに策定された。

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、「骨粗鬆症は骨折リスクを増すような骨強度上の問題(compromised bone strength)をもっている人におこる骨疾患」と定義されている²⁾。骨質に関する実用化された検査方法はないものの、骨密度のみで骨折リスクが説明できないことを伝える重要なメッセージとなっている。一方、骨密度とは独立した臨床的危険因子の解析は進んでいる。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%高く設定しており、大きな特徴といえる。

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、骨密度カットオフ値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である。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る検討の結果、ステロイド性骨粗鬆症の診断基準は原発性骨粗鬆症の診断基準と比べて、骨密度のカットオフ値がYAMに対するパーセンテージで10%高い

表15 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)(日本骨代謝学会雑誌18(3);78. 2001より引用改変)

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ず、骨評価の結果が下記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

I 脆弱性骨折あり ^(注1)		
II 脆弱性骨折なし		
	骨密度値 ^(注2)	脊椎エックス線像での骨粗鬆化 ^(注3)
正常	YAMの80%以上	なし
骨量減少	YAMの70%以上80%未満	疑いあり
骨粗鬆症	YAMの70%未満	あり

YAM：若年成人平均値(20～44歳)

注1：脆弱性骨折：低骨量(骨密度がYAMの80%未満、あるいは脊椎エックス線像で骨粗鬆化がある場合)が原因で、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折、骨折部位は脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端、その他。

注2：骨密度は原則として腰椎骨密度とする。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適当でない判断される場合には大腿骨頸部骨密度とする。これらの測定が困難な場合は、橈骨、第二中手骨、踵骨の骨密度を用いる。

注3：脊椎エックス線像での骨粗鬆化の評価は、従来の骨萎縮度判定基準を参考にして行う。

表16 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180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	11.0
70～74歳	10.7	17.5
75～79歳	16.1	26.5
80～84歳	24.4	40.1

ところに設定された¹⁷⁹⁾。

CQ 骨密度のカットオフ値は

わが国における原発性骨粗鬆症の診断基準の適用は、続発性骨粗鬆症や骨粗鬆症以外の骨量減少をもたらす疾患の鑑別診断・除外診断を前提としている。脆弱性骨折をすでに有している場合には、骨密度がYAMの70%以上80%未満を骨粗鬆症とし、脆弱性骨折がない場合にはYAMの70%未満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頸部骨密度とする。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萎縮度判定がなされていたが、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。2000年の診断基準では、脊椎エックス線写真上の判定を行う場合は、骨粗鬆化「なし」、「疑いあり」、「あり」の3つに判定結果を分類することとし、

表17 広島県の一般女性における椎体骨折の年間発生率(%) (文献18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	3.62
	60歳代	1.24	5.97
	70歳代	2.45	8.80
	80歳代	5.61	14.1
男性	50歳代	0.25	1.94
	60歳代	0.65	3.15
	70歳代	1.28	4.48
	80歳代	2.59	6.42

その際に従来の骨萎縮度判定基準を参考にすることとなっている。しかしながら骨量の評価においては、定量的な骨密度測定が優先されるべきであり、脊椎エックス線写真を用いた骨粗鬆化の判定はあくまでも補助的なものとする必要がある。

CQ 診断基準と骨折リスクの関連は

わが国の診断基準は、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・特異度をもっ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。一方、WHOのFRAX[®]では骨折リスクは絶対リスクであり、判定基準は国、地域ごとに検討される。その上で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16)¹⁸⁰⁾、その差はどの年齢層でも約1.6倍である。

また、この診断基準では「脆弱性骨折」を有する場合には骨密度がYAMの70%以上でも骨粗鬆症と診断するように規定されている。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量(骨密度がYAMの80%未満)が原因で軽微な外力により発生した骨折」と定義されている。すなわち骨密度に基づく判定において脆弱性骨折を有する場合には10%厳しく判定する。この10%の差は新規椎体圧迫骨折のリスクとしては3～4倍の差に結びつく。さらに椎体圧迫骨折が1つあると全くない場合に比べてリスクは3～4倍になることが報告されており(表17)¹⁸⁾、診断基準における10%の差と合致している。

Ⅲ 骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価

III 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 (表18)

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。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、1.5倍から2倍骨折リスクが高まる^{114,181)}。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。体重、BMIは、骨密度と強い関係があり、大腿骨近位部骨折以外は、骨密度と独立した骨折危険因子とはならない。しかし、大腿骨近位部骨折においては、痩せは骨密度と独立して、危険因子となる¹⁸²⁾。部位に

かかわらず、既存骨折があると将来の骨折リスクは約2倍になる^{183,184)}。特に、既存椎体骨折があると将来の椎体骨折リスクは約4倍に高まる¹⁸³⁾。喫煙は骨折リスクを1.3倍^{81,185)}、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⁸²⁾。骨折リスクは喫煙量、アルコール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^{186,187)}。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⁷⁵⁾。

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^{188,189)}。カルシウム摂取量が少ないことは低骨量の

【エビデンステーブル】

表18 骨折の危険因子(メタアナリシス、システマティックレビュー(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	114 181	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 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	
骨密度と独立した危険因子	既存骨折	183 184	既存椎体骨折：椎体骨折 RR 4, その他の組み合わせ RR 2 既存骨折：すべての骨折 RR 1.86
	喫煙	81 185	喫煙：RR 1.25 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	82	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	186 187	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 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	75	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	188 189	大腿骨近位部骨折リスク20～40%抑制 最大で50%の抑制効果
骨密度を介した危険因子	体重, BMI	182	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
	カルシウム摂取	190	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「単位」は英国の基準値である。

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¹⁹⁰⁾。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し、薬物治療開始のカットオフ値として使用されることを目的として作成されたツールである⁵⁵⁾。世界中のどの国でも、すべての臨床家が使用できるように作成され、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

a) 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今回の改訂で、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、骨量減少(YAMの70%以上80%未満)の場合に、「FRAXの骨折確率15%以上」が、治療開始基準として加えられた(第V章 A. b. 薬物治療開始基準 図21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。

b) 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。

IV 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容易に推測され、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、後年になって骨密度の低下があっても、骨折閾値への到達を遅らせることが可能である。

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^{194,199}とされており、遺伝の影響度は大きい^{192,193}。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がある¹⁸⁰。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2世代研究²⁰⁰では、初経前後とも母親の骨密度は娘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らの報告¹⁹⁹では、母子間の腰椎骨密度の遺伝率は0.70としているが、2世代研究²⁰⁰では初経前0.56、初経後0.60と近似している。

しかし、母子に加え、血縁・同族関係にある祖母の骨密度も評価²⁰¹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い。

閉経後のエストロゲン分泌の低下は骨密度低下の主たる決定因子であることが報告²⁰²されており、遺伝を上回る影響度を有する可能性が示唆されている。

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(peak bone mass: PBM)を獲得すること、閉経後に必発する骨量減少を可能な限り抑制することが重要である^{203～205}。最近、日本人女性における

骨量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²⁰⁶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(bone mineral density: BMD)の平均値(L₂～L₄ BMD)を求め、分布図を得た(図16)。これにより、思春期に骨量は高まり、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。

total hip BMDは18歳時に最大値0.934±0.116 g/cm²が得られた。一方L₂～L₄ BMDは29歳時に最大値1.027±0.095 g/cm²が得られ、その99.8%が18歳時に獲得されていた。

身長および体重の体格パラメータ、初経後のエストロゲン曝露期間、および血清Ca値の変化はないが、血清P値の低下などCa代謝に関して得られた結果などとの照合により、日本人女性におけるtotal hip およびL₂～L₄BMDは思春期後半の18歳時に最大量が獲得されることが、この研究²⁰⁶から初めて明らかにされた。加えて、骨代謝マーカーであるBAP、NTXの上昇は18歳にて鎮静化することも、18歳が最大骨量獲得年齢であることを支持するものであった。

以上より、日本人女性におけるPBMは18歳時に獲得されることが示された。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推測された。

CQ 効率のよい介入方法は

骨密度は1～4歳と12～17歳の2つの時期に増加し、思春期にスパイクがみられることが報告^{207,208}されている。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²⁰⁹されており、栄養素ではカルシウム摂取^{210～213}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^{214～216}であるとされている。またこれらの栄養摂取と運動の励行の相乗効果も報告²¹⁷されている。さらに、骨密度は遺伝的な影響も受けるので、遺伝と環境の両者を考慮した骨密度の管理が必要である。

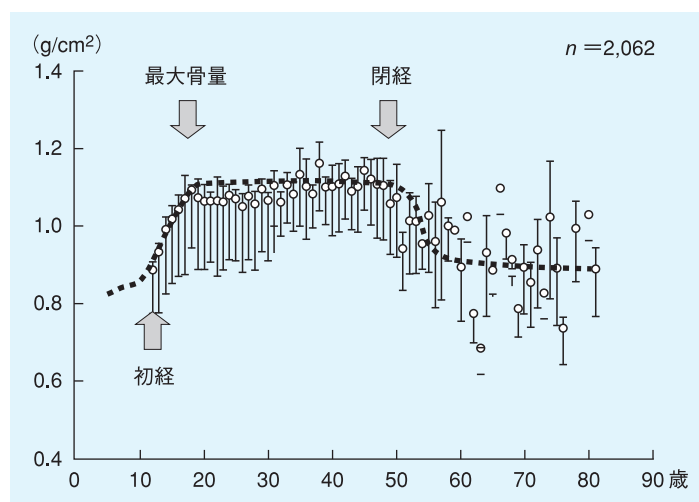


図16 女性における腰椎骨密度の獲得から喪失まで(文献206より引用)

表19 娘の骨密度への影響(文献200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	0.340
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	0.020	0.372
娘：身長-SD, 1SD ↑	0.177	<0.001	0.022	
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，自身の初経年齢，身長，体重，運動回数，運動時間，運動強度

また最近の調査研究²¹⁸⁾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いようであった。

さらに母子を対象とした2世代研究²⁰⁰⁾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19)。

以上より，ライフスタイルの管理を通じて，さらに高い骨密度を獲得できる可能性があると考えられ，特に栄養の充足下にある場合には身体活動の励行が骨粗鬆症の発症予防に重要であると考えられる。

まとめ

栄養の充足下において，少なくとも18歳以前，例えば，初経前後の2年間，10～14歳時の骨密度が最も増加する時期に，時間をかけて強度の高い垂直荷重系の運動を行うことが，骨粗鬆症の発症予防に最も効果的であると推測される。

B. 中高年者における予防

はじめに

中高年者における骨折・骨粗鬆症の一次予防のためには、骨量の維持、特に女性での閉経後骨量減少の最小化、そして転倒防止が重要である。本項では骨量の維持に重要な体重維持、栄養・運動指導、喫煙・飲酒について述べる。

【CQ】 体重管理は骨折リスクを低減するか

低体重は低骨密度の要因で、骨折リスクを高めるが、適正な体重の維持が骨折リスクを低減するかどうかは必ずしも明らかではない。

体重と骨折リスクに関するコホート研究は多数存在するが、広島市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上昇するごとに骨粗鬆症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となり、男女差は有意でなかった。BMI 25を基準にすると、BMI 30で大腿骨近位部骨折のRRは17%低下、BMI 20では95%上昇した¹⁸²⁾。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%以上減少した場合、大腿骨近位部骨折のRRは2以上であった²¹⁹⁾。この傾向はBMIが低い群(<26.2)でより明らかだった。体重管理の骨折リスクに対する影響を検討した介入研究はまだない。

【CQ】 栄養指導は骨粗鬆症予防に有効か

個別栄養素の有効性は別項で触れられるので、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について述べる。骨粗鬆症予防のための栄養改善教育を実施し、知識と予防行動が増加したとするランダム化比較試験(RCT)²²⁰⁾は多数あるが、その結果として骨密度が上昇することを検証した研究はきわめて少ない。カルシウム摂取が400 mg未満の閉経後女性に800 mgの摂取を目指し、地域にあ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²²¹⁾。対象者の実情に合うよう綿密にデザインされた濃厚な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、メタアナリシスでも支持されている²²²⁾が、発生率の低い骨折をアウトカムとするRCTはない。骨密度を用いた研究のメタアナリシスでは、閉経後女性における有酸素運動や荷重運動は腰椎骨密度を有意に上昇させ²²³⁾、強度の高い筋力強化運動も同様な傾向を示した²²⁴⁾。これらの介入は理学療法士らが管理する複雑で強度の高い運動で、一般中高年者に自己管理させるのは難しい。その点、歩行運動は手軽でリスクが少なく、腰椎骨密度を上昇させ²²²⁾、別のメタアナリシス²²⁵⁾でも大腿骨頸部骨密度の上昇効果が示唆されている。

【CQ】 喫煙と過度の飲酒は骨折リスクを高めるか

喫煙と骨折に関する19のコホート研究と症例対照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%高かった²²⁶⁾。男性でも、同様の傾向を認めた。10コホートの男女25万人年の追跡データのメタアナリシスでは、非喫煙者に比べて喫煙者で骨粗鬆症性骨折の粗RRが男1.53、女1.20、大腿骨近位部骨折では男1.82、女1.85となった。禁煙者の大腿骨近位部骨折の粗RRは男1.11、女1.42で、禁煙の有効性が示唆された⁸¹⁾。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まだない。

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量24 g以上で男女併せた骨粗鬆症性骨折リスクが38%上昇し、大腿骨近位部骨折リスクは68%上昇した⁸²⁾。別のコホート研究では、男では36～59 gで多変量調整RR 1.66、60～119 gで1.95、120 g以上で5.47と上昇し、女性でも24～35 gで1.44だった²²⁷⁾。広島市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そうでない者の1.91倍だった²²⁸⁾。

[エビデンステーブル]

表20 中高年期における予防

CQ	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
体重管理	182	MA	地域ベースの12のコホート研究の男女25万人年。	ベースライン時のBMIの1増加分毎の骨折の年齢、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)。男女差はNS。BMI 25を基準にしたHipFxのRRは1.95(1.71~2.22), BMI 30では0.83(0.69~0.99)も、BMDを調整するとNS。	IV a
	219	コホート研究	住白人女性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を算出。	HipFx	10%以上の減少群の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)で他群はNS。	IV a
栄養管理	221	NRCT	類似2地区のCa摂取1日400mg未満の閉経者140人。	一地区にCa1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ヵ月実施。	定量的超音波法によるSOS	Ca摂取量は対照群で不変。介入群では600mgを超え、18ヵ月持続。PTHは介入群で有意に低下($p < 0.01$)。SOSは有意に高値。	III
運動	223	SRとMA	閉経者の運動を評価したRCT18件。	BMDZスコアのWMD。	腰椎, 大腿骨近位部, BMD	有酸素運動と加重負荷運動の腰椎BMDのWMDは1.79(95%CI 0.58~3.01)。大腿骨頸部BMDでは0.68(95%CI -1.18~2.53)。歩行運動は腰椎BMDで1.31(95%CI -0.03~2.65)大腿骨ではNS。	I
	225	SRとMA	閉経者での歩行を評価したRCT5件とNRCT3件。	BMDZスコアのWMD。	腰椎, 大腿骨近位部BMD	歩行運動の腰椎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	81	MA	10の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RRは男1.11(0.67; 1.83), 女1.42(1.18, 1.72)。	IV a
飲酒	227	コホート研究	3コホート研究の男17,868人, 女13,917人	ベースラインの飲酒量をエタノール量12gを1杯として評価。年齢, コホート, RR算出。	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(1.08~3.51), 10杯以上で5.47(2.74~10.9)。女性では2~3杯で1.44(1.03~2.03)。	IV a

MA: meta analysis SR: systematic review CQ: clinical question RCT: 無策割り付け比較試験 NRCT: 非無策割り付け比較試験
 BMD: 骨密度 BMI: Body mass index SOS: 踵骨超音波伝達速度 HR: ハザード比 RR: 相対リスク 95% CI: 95%信頼区間
 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

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、最大体重から大きく減少するほど高くなる(エビデンスレベルIV a)。中高年男女には、適正体重の維持、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(エビデンスレベル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: 専門家が管理する比較的強度の高い運動は骨密度を上昇させ(エビデンスレベルI)、自己管理による歩行運動も有効である(エビデンスレベルI)。一般中高年者には、歩行を中心とした運動の日常的实施を推奨する(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(エビデンスレベルIV a)。喫煙を始めない、禁煙する、過度の飲酒を避けることを推奨する(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²²⁹⁾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、有意でかつ高いオッズ比(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21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²³⁰⁾(エビデンスレベルI: ☒ 17)。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²³¹⁾。

特に、女性においては以下の特徴が示された。

- ①加齢とともに血清25(OH)D濃度は有意に低下する(ANOVA; $p < 0.001$)
- ②血清25(OH)D濃度の平均値は、有意に低値である(28.5 ± 5.0 vs 24.2 ± 4.9 ; $p < 0.001$)。
- ③血清25(OH)D濃度が20ng/mL未満の血清25(OH)D不足例の割合が有意に高い(4.8 vs 17.7 ; $p < 0.001$)。

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22である。女性における血清25(OH)D濃度のオッズ比は0.97($p <$

表21 有意なオッズ比の転倒危険因子(文献229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) 80歳以上(1.53) うつの既往(1.43) 脳卒中の既往(1.39)
OR > 1.3	
OR < 1.0	教育歴12年以下(0.69)



図17 ビタミンD投与による、転倒リスクの低下(文献230より引用改変)

表22 転倒に関連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231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	0.010

0.01)であり、これは1 ng/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23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²³²⁾。このメタアナリシスは、1994年以降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^{78,233)}が引用されている。結果的には、表に示されるように中・強度の運動介入でかつウォーキングを含めないプログラムが最も転倒予防に有効であった(RR=0.83, 95% CI: 0.75~0.91, $p < 0.001$)。さらに最近のCochran review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^{234,235)}。

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を予防しているか否かについては、明確な科学的根拠に乏しい。国内外の十分かつ適切な対象者を有する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るが、それが骨折予防に対しても有効とした研究は皆無である。

表23 転倒に対する運動介入の効果(文献232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
強度Ex+ウォーキング	0.76(0.66~0.88)	0.96(0.80~1.16)
強度Exのみ	0.58(0.48~0.69)	0.73(0.60~0.88)
低度Ex+ウォーキング	0.95(0.78~1.16)	1.20(1.00~1.44)
低度Exのみ	0.72(0.60~0.87)	0.91(0.79~1.05)

これほどまでの普遍化された転倒予防対策が、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。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²³⁶⁾。

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研究報告されている。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マティックレビューが報告されている²³⁷⁾。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 19以下の痩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²³⁸⁾。

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対しては、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

CCQ 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、偏りのない栄養を摂取し、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18）⁷²⁾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。

CCQ 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る。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把握することが有用である。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⁷²⁾、「骨粗鬆症」の診断を行っているのではない（図18）。また、骨粗鬆症の診断基準では骨密度がYAMの70%未満を「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19）。65～69歳の女性100人の腰椎骨密度をDXAで測定すると、理論上では59人が「要精検」と判定される。一方「診断基準」を適応すると、このうち33人が「骨粗鬆症」と診断される⁷²⁾。これらのことから、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

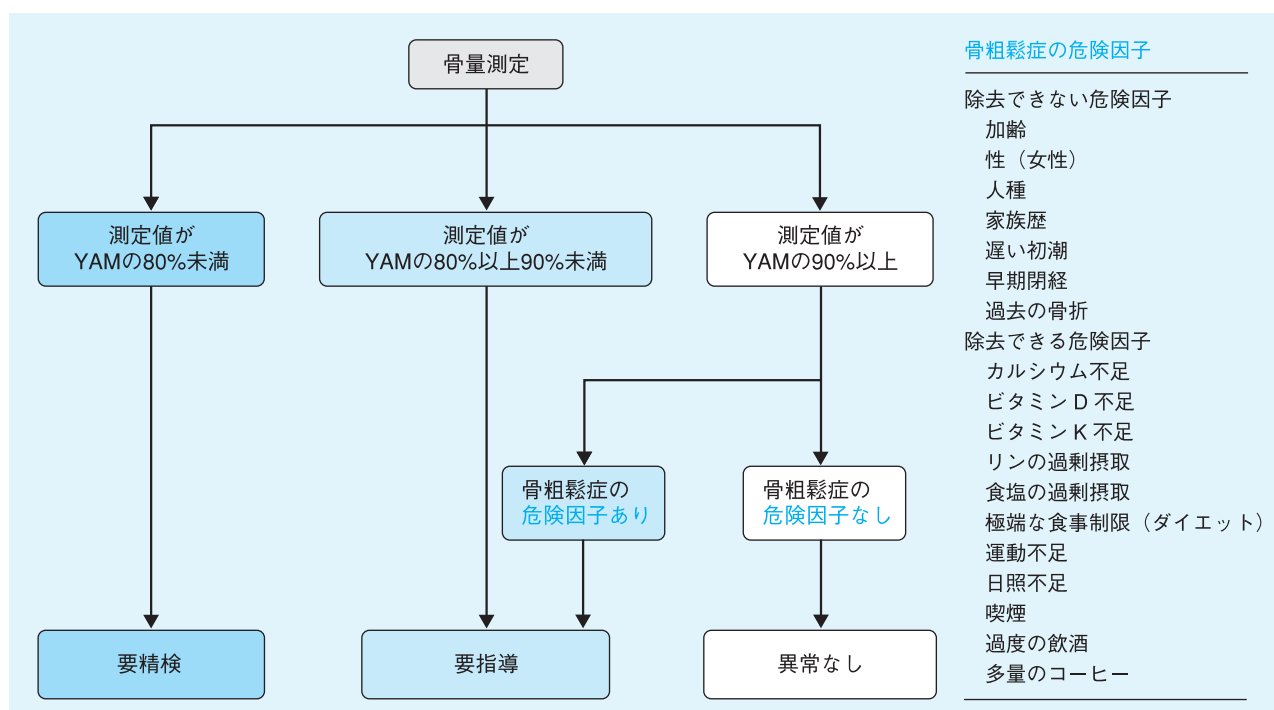


図18 骨粗鬆症検診における判定基準と危険因子(文献72より引用)

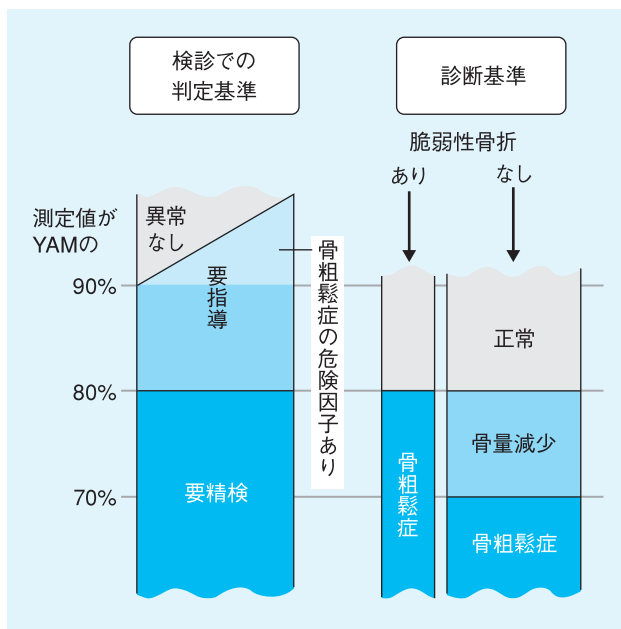


図19 検診での判定基準と診断基準の関係(文献72より引用)

れない例もある。

Sirisら²³⁹⁾は骨密度測定の結果、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いことを報告した。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量測定値がYAMの70%未満を骨粗鬆症、70%以上80%未満を骨量減少としている(図19)⁷²⁾。

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躯幹骨を測定するDXAがゴールド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、被験者が放射線被曝を受け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²⁴⁰⁾、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²⁴¹⁾。

鈴木ら²⁴²⁾は70歳以上の女性高齢者の橈骨をDXAで、踵骨をQUSで測定し、骨量と要介護状態との関連性について比較した。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、QUSによる踵骨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倍高くなっていった。また、Fujiwaraら²⁴³⁾はQUSが日本人男女の非椎体骨折を予測できることを、Bauerら²⁴⁴⁾は男性の大腿骨骨折および非椎体骨折を予測できることを報告している。Hansら²⁴⁵⁾は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、QUS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報告している。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。これらの知見からも骨粗鬆症検診に踵骨を測定するQUSを用いる意義がある。

一方、骨粗鬆症検診を保健所などで行わず、医療機関に委託して行う自治体もある。国内の病院、診療所に設置されている骨量測定機器は橈骨を測定するものが大半であるが中手骨の骨密度測定も行われる。

骨粗鬆症検診にFRAX[®]を用いる場合の考え方については、「**第三章. 骨粗鬆症による骨折の危険因子とその評価**」の項参照。

V 骨粗鬆症の治療

V 骨粗鬆症の治療

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

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、骨折危険性が增大しただけでは、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身体支持機能の低下と、それに引き続く運動機能障害および骨格で保護されている身体諸臓器の機能障害が問題となる。骨粗鬆症の予防と治療の目的は骨折を予防して骨格の健康を維持することである。骨に起始部と終始部を有し、関節を超えて運動の力源となるのが筋肉であり、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の必須の要素である。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ものである。

CQ 骨格の健康とQOLとの関係は

骨格は身体の形を形成し、運動器として身体の移動を容易にする。骨格では、カルシウム、リンの貯蔵庫として結合組織の中の有機基質にリン酸カルシウムがミネラル化により蓄積され、適切な強度と剛性およびわずかな弾性が維持される。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。実際、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に影響する。椎体骨折による円背の進行は、衣服が合わなくなるという整容的な問題や変形をもつことによる精神的負担を増大させ、社会参加の機会を減少させる。また、円背の進行は、心肺機能を低下させるとともに、腹腔容積を減少させ逆流性食道炎などの胃腸障害を発生しやすくし、身体機能も低

下させる。

骨折による急性の疼痛、変形治癒による慢性の疼痛はQOLを低下させる。さらに、近年、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⁹²⁾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年以来の身長データでは、平均で男性2.2 cm、女性3.9 cm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4 cm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。身長低下という骨格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²⁴⁶⁾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ヵ月後で大腿骨頸部骨折では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%の低下があった。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年でも有意であった。骨折後のQOLの低下が骨折の治癒したあとも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。四肢の骨格系疾患としては骨粗鬆症、変形性関節症などがあり、脊椎では変形性脊椎症、腰部脊柱管狭

窄症、頸部脊髄症などがある。これらの骨格系疾患は互いに関連し、共存することも多い。骨、軟骨、靭帯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、局所の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²⁴⁷⁾、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^{248,249)}。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症候群と、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²⁵⁰⁾。また、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、慢性腎臓病(CKD)、睡眠時無呼吸症候群、睡眠障害なども、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性疾患では、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。

CC 骨粗鬆症治療と骨折の予防との関係は

骨格機能の維持と増強という骨粗鬆症の予防と治療の目的にとって、薬物療法により骨粗鬆症の骨折リスクを実質的に低下させることができるようになった意義は大きい。確かにビスホスホネート、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させ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。実際、既存骨折を有する例で骨吸収抑制薬を使用しても、既存骨折のない例と同じレベルまで骨折リスクを低下させることはできない^{58,251)}。骨形成促進薬である副甲状腺ホルモン薬の投与においても、同様の限界がある¹⁴⁸⁾。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²⁵²⁾。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。

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、薬物治療だけでは十分ではない。栄養、運動などを含め、骨強度を維持・増加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ことも忘れてはならない。

b. 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、向上を目指すことにある。骨粗鬆症の診断が下った患者については薬物治療が検討されるべきである。一方、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の骨折リスクを有するならば、薬物治療を受けるべきであろう。また、薬物治療に求められる効果としては、患者の骨折リスクを少なくとも一般住民の中で患者と同年代のレベルまで低下させることである。

わが国の骨粗鬆症診断は、原発骨粗鬆症の診断基準⁵⁴⁾に沿って行われる(第II章 F. 診断基準を参照)。すなわち、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ず、脆弱性骨折がある場合は原発性骨粗鬆症と診断される。また、脆弱性骨折がない場合は骨量がYAMの70%未満で骨粗鬆症と診断される。ここでいう脆弱性骨折とは、低骨量(骨密度がYAMの80%未満)で軽微な外力で生じた非外傷性骨折を指している。

すべての骨折を含む脆弱性骨折がある場合の新規骨折の相対リスクは2倍程度である^{183, 184)}。一方、椎体骨折がすでに存在する場合の新規椎体骨折の相対リスクは骨量測定値による補正をした上でも3~4倍程度、大腿骨近位部骨折の相対リスクは3~5倍程度になる¹⁸⁾。以上のことから、閉経後女性および50歳以降の男性において、いずれも50歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討する。また、閉経後女性および50歳以降の男性において、いずれも50歳以降に大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折(前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、または肋骨骨折)があった場合には骨量がYAMの80%未満である場合に薬物治療を検討する。なお、大腿骨近位部骨折と椎体骨折以外の骨折として掲げた骨折(5部位)に大腿骨近位部骨折を加えたものは、主要な非脊椎骨折として「non vertebral fracture six: non-vert 6」と呼ばれている。

と呼ばれている。

脆弱性骨折がなく、骨量測定値がYAMの70%以上80%未満の場合は、臨床的危険因子を考え併せて薬物治療を検討する。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)¹⁸⁰⁾。

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20)¹⁹¹⁾。これらのことから、脆弱性骨折のない骨量減少者については、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物

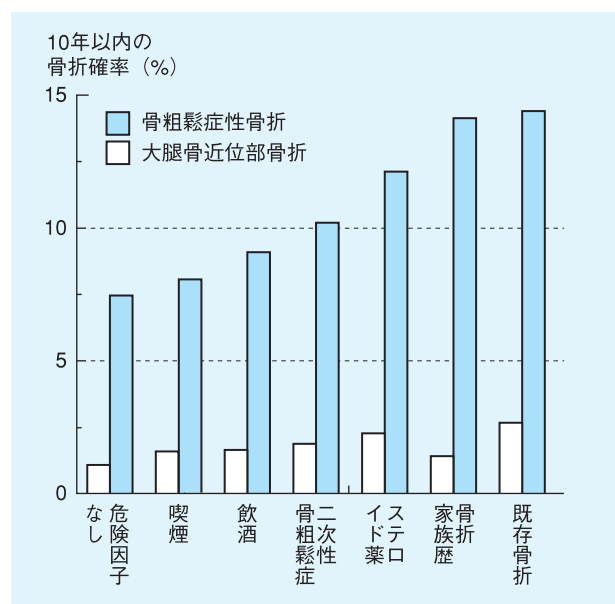


図20 危険因子別の10年間骨折確率

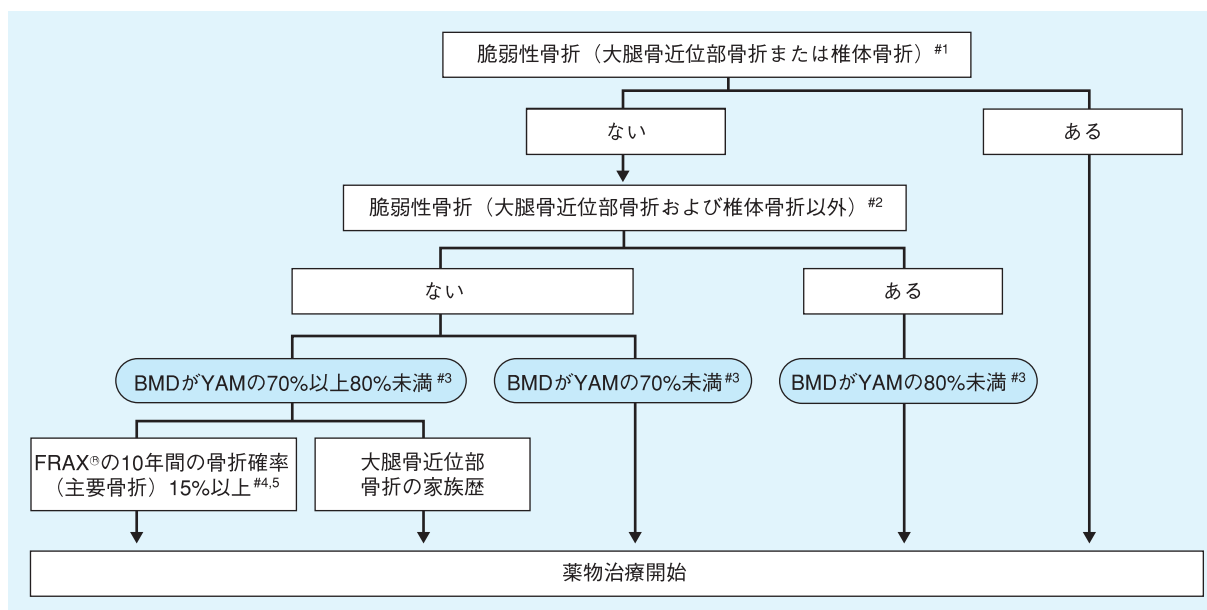


図 21 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

#1：女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、大腿骨近位部骨折または椎体骨折をさす。

#2：女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折または肋骨骨折をさす。

#3：測定部位によってはTスコアの併記が検討されている。

#4：75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。

#5：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。

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®を用いて行うことを提案する。

以上の検討結果と次に示すFRAX®に関する検討結果をあわせた薬物治療開始の目安をフローチャートに示す(図21)。

【CQ】薬物治療開始基準におけるFRAX®活用の考えかたは

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)で算出される骨折リスクは、国や地域の特徴をふまえて利用されるべきであり、わが国においても検討が重ねられ、その結果をふまえて、2009年および2010年の日本骨粗鬆症学会学術集会において討議された。

FRAX®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は、あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとしてFRAX®を用いることである。また、FRAX®では2種類の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を定めることとした(BMDは入力しない)。

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を求めたところ、約15%であった。そこで、骨量減少者における薬物治療のカットオフ値として主要骨粗鬆症性骨折確率15%を採用することを提案する。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、カットオフ値の適応は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ガイドライン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明らかになっている。

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。

V 骨粗鬆症の治療
B. 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補正するために、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

骨量の経時的変化は、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)が経過観察によ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%(80%)の信頼水準の場合は1.96(1.28)となる。すなわち、信頼水準を80%とした場合はCVの1.8(=1.28×√2)倍、信頼水準を95%と厳しくした場合は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。

表24 骨量測定法とCV(文献257, 258より引用)

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

CQ 骨量測定法による測定精度・感度の違いは

表24に主な骨量測定法のCV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、個々の症例の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¹⁰⁷⁾。

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25)。

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、変化率が大きくCVの小さい方法が適している。表26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。大腿骨では近位部トータルの感度が高く、ワード三角は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SXA/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^{253,254)}、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

表25 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
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

参考となる^{261~263}。

治療前後で骨量測定の種類が異なる場合は、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。ビスホスホネートなどの骨吸収抑制薬による骨密度変化率は治療開始の半年や1年後の方がそれ以降より大きい。一方、活性型ビタミンD₃薬やメナテトレノンでは治療による骨密度上昇率は小さい。

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CVが1.5%の場合、骨量が2.7%(=1.5%×1.8)以上変化した場合に有意とみなせる(80%の信頼水準)。ただし、骨量変化率には無治療の状態での減少率と治療による骨量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22)^{255,256}。したがって、有意な骨量減少がみられる場合以外では治療効果を不良とする判断基準にはなりにくく、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

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大腿骨近位部トータルが適している。

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。

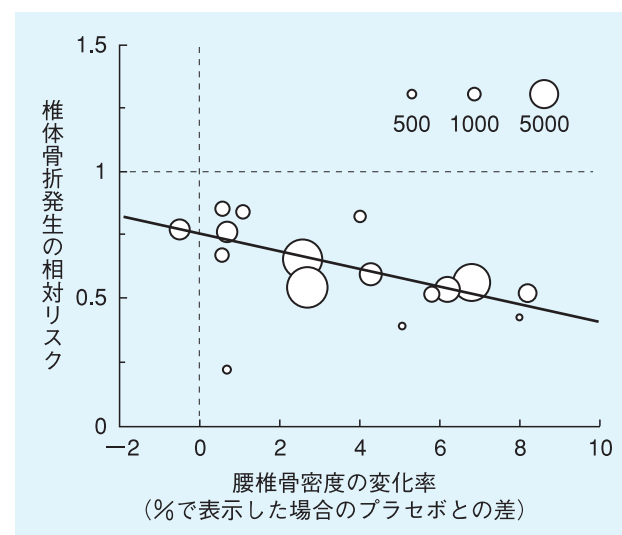


図22 骨吸収抑制薬を用いた骨量増加と骨折リスク低下の関係(文献255より引用)

丸の大きさは各臨床試験の症例数に対応する。骨密度変化率が0でも25%の骨折抑制効果がみられる。

表26 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% /2~3年	5.60% /3~4年	2.08% /2~4年	259
リセドロネート	4.54% /1.5~3年	2.75% /1.5~3年		259
ゾレドロネート	6.71% /3年	5.06~6.02% /3年		260
ラロキシフェン	2.51% /2~3年	2.11% /2~3年	2.05% /2年	259
ホルモン補充療法	6.76% /2年	4.12% /2年	4.53% /2年	259
カルシトニン	3.74% /1~5年	3.80%* /1~5年	3.02% /1~5年	259
デノスマブ	9.2% /3年	6.0% /3年		153
副甲状腺ホルモン薬	8.6% /21ヵ月	3.5~3.7% /21ヵ月	-0.8~1.5%* /21ヵ月	148

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。

b. 骨代謝マーカー

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テリパラチドが新たに保険適用となったため、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、骨代謝マーカー低下の場合は骨代謝回転促進作用を有するテリパラチドを、上昇の場合にはビスホスホネートやSERM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な薬物として選択可能となる。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²⁶⁴⁾、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²⁶⁵⁾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¹⁶⁷⁾。

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23)。骨吸収抑制薬投与後の薬物の効果の評価は、特に骨吸収マーカーを測定した場合、投与後1ヵ月ですでに有意に低下する。骨形成マーカーで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小有意変化(minimum significant change: MSC)を超える有意な変化が認められて初めて効果ありと判定できる(表27)²⁶⁶⁾。現時点では、新規マーカーであるTRACP-5bやP1NPのMSCなどについてはまだ策定されていない。ただし、MSCは日内変動を除外して決定されているため、MSCを薬物の効果を評価するための指標とする場合、日内変動のあるマーカーでは、治療前と同時刻の尿・血液試料で測定する必要がある。骨吸収抑制薬投与では、骨吸収マーカーのどれ

か1種類を選択し、同一のマーカーで薬物投与後少なくとも3ヵ月後以降に測定し、変化率(%:(後値-前値)/前値×100)を算出し、その値がMSC(%)を超えるか否かで判定する²⁶⁵⁾。テリパラチド投与後ではP1NPの上昇が有用と報告²⁶⁷⁾されており、有効例では1ヵ月でも顕著であるが、保険診療上これも投与後少なくとも3ヵ月以上あけて評価する。残念ながら、現時点では骨形成マーカーであるP1NPのMSCについては提示されていない。臨床効果が骨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、テリパラチドなどがあげられる。その他のビタミンD、K、カルシトニン、イプリフラボンなどの骨質改善薬と考えられる薬物では骨代謝マーカーを用いた評価は困難である。

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、テリパラチドなど、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に達しなかった場合、薬物療法の効果はなかったと評価する²⁶⁵⁾。考えられる原因としては薬効がなかったという以外に、表27のようなものがある²⁶⁵⁾。有意な抑制のみられなかっ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。

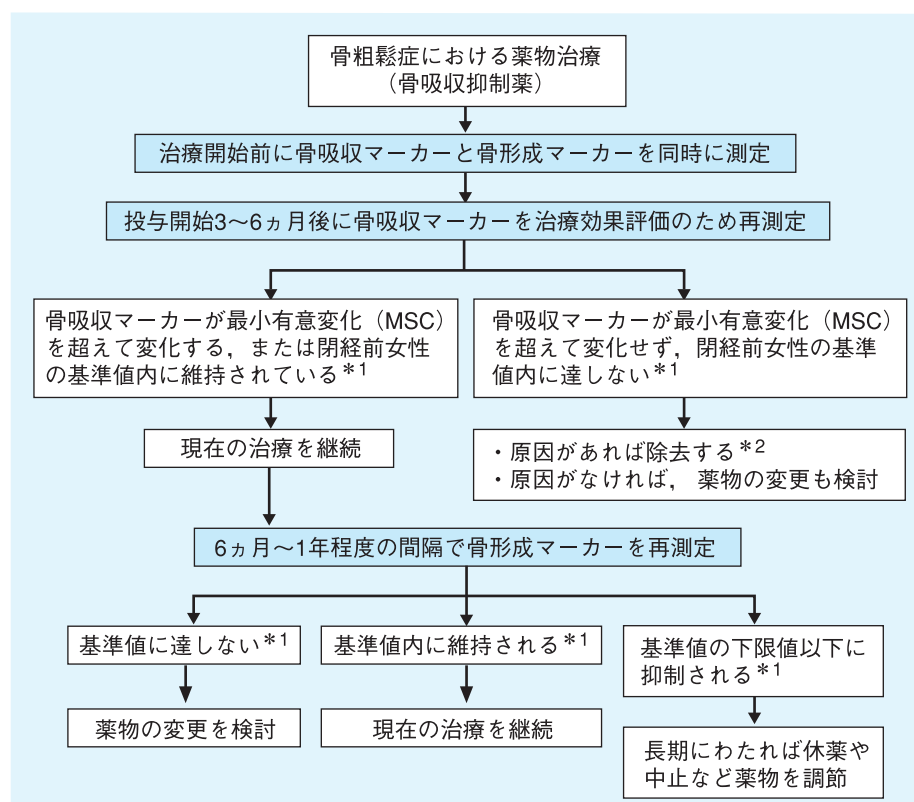


図23 骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬の治療効果評価のフローチャート

*1: 第II章 D, 骨代謝マーカー測定を表12参照, *2: 表27を参照

評価と推奨

①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血清BAP, TRACP-5b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、実測値を基準値に当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ても実測値が基準範囲内であれば、骨代謝状態は正常範囲内であり、骨密度の変化も併わせて薬物治療の効果の評価を行うことが推奨される(グレードA)。

②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。

③骨吸収抑制薬の投与後は、骨吸収マーカーの変化に3ヵ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ヵ月を越え

表27 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

- 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
- 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
- 続発性骨粗鬆症を惹起する他の疾患の合併
- 最近発生した骨折が存在する

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られる場合、休薬・中止を考慮する(グレードB)。

④新規の骨形成促進薬であるテリパラチドの薬効の判定には骨形成マーカーであるP1NPの有用性が報告され、血清BAPでは薬物投与後の変化が小さく、過小評価につながると報告されている。

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

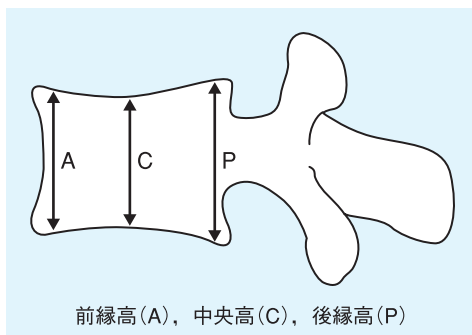
椎体骨折を検出する画像診断にはエックス線、CT、MRI、骨シンチグラフィなどがあり、なかでもエックス線は重要である。また、微細な骨折、不完全骨折 (incomplete fracture)^{*1} や不顕性骨折 (occult fracture)^{*2} の有無、腫瘍など他の病態との鑑別にCT、MRI、骨シンチグラフィが必要となることがある。

CTでは骨折線、骨片転位が描出され、三次元再構成画像では骨折の立体構造の把握が容易である。MRI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な画像情報である。さらに骨挫傷 (bone bruise)^{*3}、骨髄浮腫 (bone edema)、軟部組織損傷を評価することができる。骨シンチグラフィは骨折描出の感度が高く、多発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、骨髄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。



前縁高(A)、中央高(C)、後縁高(P)

図24 椎体骨折の定量的評価法(QM)(文献47より引用)

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

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)で撮影する。胸椎ではTh8、腰椎ではL3をエックス線入射の中心とする。脊柱変形や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、入射角度には注意する。

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(図24、図25および、「第II章 C.a. 椎体のエックス線の評価」の図1参照)^{54,140,143,268,269})。下記の判定法がある。**定量的評価法(QM: quantitative morphometry)**^{54,143}

椎体高を計測する。椎体高(前縁高(A)、中央高(C)、後縁高(P)のいずれか)が15%以上減少かつ4 mm以上減少した場合に新規骨折と判定する(A-TOP研究会における日本人女性での検討で感度50.83%、特異度99.90%) (図24)。

半定量的評価法(SQ: semiquantitative morphometry)¹⁴⁰

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う。正常グレード0、軽度変形グレード1(椎体高の変化が20～25%)、中等度変形グレード2(椎体高の変化が25～40%)、高度変形グレード3(椎体高の変化が40%以上)。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(「第II章 C.a. 椎体のエックス線の評価」の図12参照)。

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、叩打痛)を伴う(臨床骨折)。しかし、疼痛を伴わず、エックス線撮影で骨折と確認される例もある(形態骨折)。例えば、骨脆弱化が高度な例では、明らかな外傷、疼痛がなく骨折をきたしていることもある。

また、疼痛を伴わない例、伴う例の割合については、55歳から81歳の既存骨折を有する女性1,055例の3年間の観察結果で、痛みを伴う椎体骨折が5%、痛みを伴わず、エックス線で骨折を確認できた例が15%との報告がある⁵⁸)。

MRIは骨粗鬆症性骨折の診断に有用であるが、その

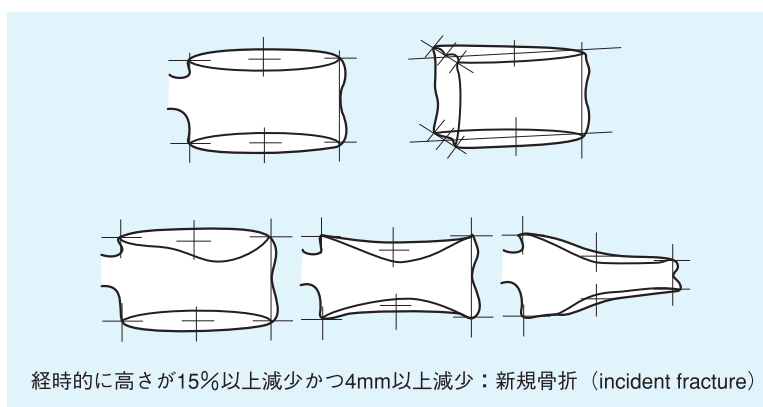


図25 定量的評価法のためにデジタル化する椎体の6ポイント(文献143より引用)

活用には注意点もある(第II章 C. b. MRIの活用法の項参照)。

CQ 臨床骨折と形態骨折の違いは何か

臨床骨折は疼痛など明らかな臨床症状を示し、エックス線写真などの画像所見で確認された骨折。

形態骨折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から判定される骨折。

CQ 治療前後での骨折判定は

治療開始時、治療経過モニター時点で、上記基準に基づいて、エックス線写真や臨床所見から臨床骨折、形態骨折、既存骨折、新規骨折をそれぞれ判定する。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に注意すべきである。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で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、治療効果を評価する^{268, 269)}。

CQ 既存骨折の判定基準は

椎体骨折の判定はエックス線(胸椎、腰椎側面)像にて行う(図24)。

- ・ C/A, C/Pのいずれかが0.8未満
- ・ 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、おのおのが20%以上減少

上記の場合、圧迫(椎体)骨折と判定する。椎体の形態より評価するもので、形態骨折の判定指標として有用である。

既存骨折は骨折リスクの重要な一因子であり、その判定、評価は不可欠である。既存骨折の判定基準については第II章 C. a. 椎体エックス線写真の評価による骨粗鬆症化と骨折の評価の項参照。

まとめ

既存骨折は骨折リスクの重要な一因子であり、その判定、評価は不可欠である。治療効果の評価を行う上で、新規骨折の発生についての評価は重要である。

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²⁸⁸⁾。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、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)²⁷⁰⁾と、選好による尺度(preference-based measure; EQ-5D: Euro QOL²⁷¹⁾, HUI: Health Utilities Index²⁷²⁾)がある²⁸⁸⁾。さらに疾患特異的尺度²⁷¹⁾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^{273,274)}。

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^{275,276,281)}。

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。

CQ QOLに関する骨粗鬆症関連因子はどのようなものか^{52,281~287)}

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。

- ・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²⁸²⁾。

また、大腿骨近位部骨折によってもQOLは低下する²⁴⁶⁾。

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2006年版では「骨粗鬆症治療の目的と薬物治療開始基準」の項の表1「骨粗鬆症治療についての基本的な考え方」で「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^{277~280)}。

検討した薬物治療が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ト治療は腰痛を改善し、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²⁸⁹⁾。

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²⁹⁰⁾。

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QOL(娯楽・社会的活動)の改善が得られた^{291,292)}。

薬物治療によるQOLの維持・改善が期待できる。

まとめ

JOQOLは骨粗鬆症を対象とした質問表である。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。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。第I章. D. 骨粗鬆症の予後、第V章A-a. 骨粗鬆症治療の全体像と治療の目的の項参照。

V 骨粗鬆症の治療

C. 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1,000 g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推奨レベルは低い(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^{293,294}。

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2010年版」ではカルシウムの推奨量は表28のように示されている²⁹⁵。成人期以降の値は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

表28 カルシウムの推奨量(mg/日)

年齢	男性	女性
12~14(歳)	1,000	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	600

厚生労働省：日本人の食事摂取基準2010年版より
耐容上限量は成人は男女とも2,300mg/日

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100 mg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²⁹⁶、小児の骨密度に対してはわずかな上昇効果がみられ²⁹⁷、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^{298,299}、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、骨折抑制効果があること^{300~302}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700~800 mg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の摂取も考慮するべきである。

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³⁰³。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、わが国とはカルシウム摂取水準、血清脂質状態、肥満度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。

現時点ではサプリメント、カルシウム薬として1回に500 mg以上摂取しないように注意する必要がある³⁰³。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以外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^{304,305)}、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、日光曝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の栄養状態を推定できる。食品では魚類(サケ, ウナギ, サンマなど)に多く含まれている。

ビタミンKは緑の葉の野菜, 納豆に多く含まれており, これらの摂取頻度を知ることにより摂取水準を推定できる(表29)³⁰⁶⁾。ビタミンKの摂取量が少ない場合には血中のucOCを測定し, 高値を示す場合にはビタミンKの摂取を勧めるか, ビタミンK₂薬を投与することも考慮する。

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, ビタミン薬などの使用も考慮する必要がある。

表29 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	①0点	②10点	③25点	④40点
野菜	①0点	②10点	③15点	④25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。

表30 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^{308, 309)}

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, きのこと類)	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
蛋白質(肉, 魚, 卵, 豆, 穀類など)	

ある。

ビタミンB₆, ビタミンB₁₂, 葉酸はホモシステイ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, 血中ホモシステイン濃度の上昇がみられる³⁰⁷⁾。高ホモシステイ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, 注意が必要である。

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30)。

評価と推奨

食事指導における各種栄養素の摂取量に関する評価と推奨を表31に示す。

表31 評価と推奨

栄養素	摂取量
カルシウム	食品から700~800mg (サプリメント, カルシウム薬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)

b. 運動指導

CQ 運動によって骨密度は上昇するか

骨量の維持・増加を目的とした習慣管理のなかで、極端な低栄養のないかぎり、栄養摂取にも増して重要なのが運動の励行であり、骨密度の維持・上昇効果が期待されている。Wolffら³⁰¹⁾は、6～24ヵ月の耐久運動および筋力増強運動を行った18のRCTのメタアナリシスから、閉経前女性では年間平均で腰椎0.91%、大腿骨近位部0.90%の骨密度上昇を認めている。また閉経後女性においては、年間平均で腰椎0.84%、大腿骨近位部0.89%の骨密度上昇を認めている。

またWallaceら⁷⁷⁾による閉経後女性のみを対象とした15のRCTのメタアナリシスでは、腰椎骨密度は衝撃荷重運動により1.6%、衝撃非荷重運動でも1.0%、大腿骨近位部骨密度は衝撃荷重運動で0.9%、衝撃非荷重運動でも1.4%上昇することを報告している。

さらに2002年、18のRCTによるCochrane Systematic Review²²³⁾では、腰椎骨密度はエアロビクスと抵抗荷重運動により1.79%の有意な上昇を示し、歩行では腰椎骨密度が1.31%、大腿骨近位部骨密度が0.92%上昇するとされている。

閉経後女性を対象とし、骨密度をエンドポイントとした運動に関する8つの研究の結果を表32に示す。1件を除き、運動の効果が認められている。

高齢者における最近の報告²²⁵⁾では、低強度運動によっても大腿骨近位部骨密度は0.014 g/m²の有意な上昇を認めているが($p = 0.05$)、腰椎では有意な上昇を認めていない。

以上のように、エストロゲンの分泌状態や年齢、さらには運動の内容によって効果の程度は異なるが、一般的に衝撃荷重運動や抵抗荷重運動は骨密度に有効性があると考えられる(グレードA)。

なお、加齢とエストロゲン欠乏とモデリングによる骨の活動性の変化を調べたReckerら³¹²⁾の研究では、骨の活動性は閉経後1年で約2倍、3年で約3倍になり、また骨粗鬆症患者ではさらに増大するという。これは、閉経後3年まで及び、この時期に運動を励行しても骨密度の上昇を期待することは難しいことになる。すな

わち、閉経の前か後か、閉経後の期間、さらには年齢によって、運動による骨密度の上昇の程度は異なり、上昇率は一律ではないとすべきであろう。

CQ 運動は骨折予防に有効か

筋力増強やバランス運動、ストレッチング、エアロビクスなどの耐久運動を2つ以上組み合わせた17のRCTでグループによる複合運動指導では、17%の転倒減少(相対危険率:0.83, 95%信頼区間:0.72～0.97)を認めたという。特に4つのRCTによると、太極拳では、35%の有意な転倒者の減少(相対リスク:0.65, 95%信頼区間:0.51～0.82)も認められた²³⁴⁾。

また、Greggら³¹³⁾の研究では、日常の活動性が高いと、年齢・栄養・転倒・機能健康状態を補正後でも大腿骨近位部骨折率は低いという。いわゆる運動負荷だけによるものではないが、活動性が高いと大腿骨近位部骨折を予防できるという。すくなくとも、非運動性が骨折の危険因子となることは間違いないようである。ただし、椎体や前腕骨の骨折抑制効果はないという。

CQ 運動指導の具体的内容は

運動の内容に関する18の介入研究のメタアナリシス³¹⁴⁾では、強度が中等度の運動、なかでも歩行、ランニング、エアロビクスなどの身体活動が、特に腰椎における骨密度低下を抑制するとしている。またWhippleら³¹⁵⁾の報告でも、強度が中等度のレジスタンス・トレーニングを行うと、少なくとも8時間後には血中NTXなどの骨代謝マーカーが低下することが認められている。このように、中等度の運動の励行は骨代謝に直接関与することが示されている。

閉経周辺期から閉経後の女性を対象とした介入研究は多数あり、各種の運動について検討されている。その内容は若年者の運動²⁰⁰⁾に比べ、強度はより低く、1日に1時間弱と時間がより長く、頻度は週に2～3回の実施で、健康全般の維持や生活習慣病の予防のための運動処方に近い内容のことが多い。

近年はレジスタンス・トレーニングも多く行われて

[エビデンステーブル]

表32 閉経後女性を対象とする運動による骨密度に対する介入研究

運動の内容	強度	時間または回数	頻度	期間	結果	文献	エビデンスレベル
踵上げ(自宅)		50回(自宅)	毎日(自宅) +1回/週	1年	●	318	II
荷重負荷運動 (歩行, ベンチ昇降) エアロビクス, 柔軟体操		60分	3回/週	1年	▲	319	IV
レジスタンス・トレーニング	最大負荷	8回×3セット or 20回×3セット		1年	▲	320	II
ヒップフレクション	5kgの負荷	60回		2年	●	321	III
エアロビクスとステップエク ササイズ			2回/週	1.5年, 個人的に 8ヵ月の継続	●	322	II
背筋のレジスタンス・トレー ニング	1RMの30%	10回×1セット	5回/週	2年	10年後に ●	317	II
ジャンプを主とした エアロビクスとステップ		45分	3回/週	1年	×	323	II
太極拳		45分	5回/週	1年	●	324	II

RM : repetition maximum, ● : 運動の効果あり, ▲ : 部位により運動の効果あり, × : 運動の効果なし

いる。

中高年者のレジスタンス・トレーニングは1RM (repetition maximum) の40%で15~20回, または80%で8回を各々3セット実施していることが多い。トレーニングの内容は, 骨密度測定部位にあわせて, 大腿, 軀幹, 上腕をトレーニングするものが多い。その結果, 運動により骨密度低下が抑制されたとする研究が多いが, いずれもトレーニングを中止すると運動の効果は消失している。

66~87歳の施設入居者に対して, 強化エアロビクスとバランス運動と協調運動を併せた運動プログラムを週2回, 50分施行すると, 対照群に比べて骨密度と神経・筋肉機能が高まるという³¹⁶⁾。骨密度では特にワード三角部が8.4% ($p < 0.01$) 有意に高くなり, 最大歩行速度が11.4% ($p < 0.05$) 有意に速くなり, 握力も9.9% ($p < 0.05$) 有意に上昇し, 骨折予防に有効であろうとしている。

一方, Sinakiら³¹⁷⁾は, 背部に負荷をかけた背筋伸展

運動を58~75歳の閉経後女性に2年間継続させる研究を行っている。その結果, 2年後には有意に背筋力が上昇し, さらに10年経過したのちでも, 背筋運動群では背筋力が有意に維持されたという。さらに椎体骨折率が対照群の4.3%に対し, 背筋運動群では1.6%と, 有意に低かったことを報告している。このようなことから, 骨密度の維持のためには散歩などでよいが, 高齢者の椎体骨折予防のためには背筋を鍛えるような運動が望ましいとされている。

なお, わが国で考案された1日3回1分間の開眼片足起立運動⁷⁸⁾により, 大腿骨骨密度の改善と転倒予防効果が認められている。

評価と推奨

骨粗鬆症の予防, 治療に運動指導は不可欠であり, 運動介入により, 骨密度の上昇(グレードA)と骨折の抑制(グレードB)をもたらす。転倒予防を視野に入れた骨折予防に関する介入試験が今後必要である。

c. 理学療法, 疼痛対策および手術

CQ 骨粗鬆症における運動療法の意義は

運動療法には局所運動から全身運動までさまざまな種類の運動があり、骨粗鬆症への有効性も、骨密度増加だけでなく自覚症状や他覚所見の改善、骨折予防、転倒予防、QOL改善など種々の項目によって評価されている。表33に2000年以降に報告されたRCT(対象症例50症例以上, エビデンスレベル I, II)を提示する。種々の評価項目の中で最も報告が多くエビデンスレベルが高いのは骨密度上昇効果である^{224,317,325~332}。そのほかに筋力増強^{79,317,326,333~335}, バランス改善^{333,335~338}, QOL向上^{73,78,336,337}, 転倒抑制^{330,338,339}などの効果の報告があるが、骨折抑制のエビデンスはまだ少ない³¹⁷。

CQ 骨粗鬆症の疼痛に対して物理療法は有効か

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、物理療法が痛みや機能回復に有効であったという報告^{340~342}と効果がなかったという報告³⁴³がある。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

鎮痛には通常、非ステロイド性消炎鎮痛薬が使用されるが、高齢者では若年者よりも合併症や副作用の発生頻度が高いため、これらの薬物の使用は最小限にとどめる必要がある。カルシトニン薬の疼痛軽減効果はRCT^{344~346}およびメタアナリシス³⁴⁷で証明されている。副甲状腺ホルモン薬の疼痛軽減効果も複数のメタアナリシス^{348~350}によって証明されている。ビスホスホネート薬も疼痛に有効との報告があるが^{351,352}, メタアナリシスは報告されていない。

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、神経根ブロックの有効性を示す報告³⁵³がある一方で、椎間関節ブロックの効果はないとする報告³⁵⁴もある。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、今なお結論は出せないとしている³⁵⁵。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)、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(baloon kyphoplasty)が広く行われるようになってきた。しかし、2009年にN Engl J Med^{356,357}とSpine³⁵⁸に相次いで報告されたRCTによると、椎体形成術の有効性は認められないという結果であった。一方で、短期的には除痛効果があるという報告もあり³⁵⁹, 今後さらなる検討が必要である。

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われる。これらの手術的治療はいずれも手術以外には解決する方法がない場合の選択肢であり、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

運動療法に関しては、多くのRCTおよびそのメタアナリシスにより、閉経後の女性において、骨量増加に有効であることが示されている(グレードA)。

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、カルシトニン薬と副甲

【エビデンステーブル】

表33 運動療法に関する2000年以降、対象50例以上のRCT

対象・年齢	例数	運動の種類	期間	成績	文献	エビデンスレベル
閉経後女性平均60歳	126	筋力強化, フィットネス	2年	大腿骨近位部の骨密度増加	325	II
骨粗鬆症女性平均71歳	79	全身の筋力訓練, 柔軟運動	10週	改善なし	360	II
閉経後女性平均72歳	50	背筋運動	2年	椎体骨折予防効果あり	317	II
骨粗鬆症女性平均69歳	93	全身の筋力訓練, 柔軟運動	20週	バランスと膝伸展力改善	333	II
閉経後女性平均67歳	99	荷重負荷衝撃運動	2年	骨密度値に有意差なし	361	I
高齢男女平均68歳	62	抵抗運動	6ヵ月	大腿骨頸部骨密度の増加	326	II
椎体骨折のある閉経後女性60歳以上, 平均72歳	74	筋力訓練, 有酸素運動など	1年	バランス, 症状, QOLの改善	336	II
閉経後女性平均56歳	90	筋力強化訓練, 有酸素運動	1年	大腿骨転子部骨密度増加	327	II
身体機能の低下した高齢男女平均83歳	119	全身の筋力強化訓練	9ヵ月	運動による骨密度への効果なし	362	II
有椎体骨折女性平均81歳	185	筋力強化訓練	6ヵ月	背筋力の増加, 疼痛は変化なし	334	II
閉経前女性 平均39歳	65	跳躍運動	18ヵ月	下肢の骨密度の増加, 運動終了後3.5年でも効果持続	328	II
HRT中女性59~76歳	153	上肢または下肢のレジスタンス訓練	2年	吸収マーカーの低下と骨密度の改善	329	II
高齢女性平均73歳	50	水中運動	10週	バランスの改善, SF36の改善	337	II
高リスク成人37~102歳	553	片脚起立	3ヵ月	転倒回数の減少	339	II
骨粗鬆症女性平均72歳	160	衝撃運動(ジャンプ等)	30ヵ月	腰椎骨密度減少抑制	330	II
閉経後女性メタアナリシス	15のRCT	抵抗運動最大2年	2年	腰椎骨密度改善	224	I
骨粗鬆症女性平均67歳	80	背筋運動	4ヵ月	背筋力の改善, QOLの改善	79	II
骨粗鬆症女性平均74歳	60	ストレッチ, バランス訓練	12ヵ月	バランス改善, 転倒回数減少	338	II
高齢女性平均72歳	149	抵抗運動またはバランスと衝撃運動, またその両者	12ヵ月	骨密度は両者群で高い傾向, 運動機能は両者群で改善	363	II
骨粗鬆症女性平均66歳	50	自己管理のもとでの運動	5週, 6ヵ月	バランス, QOL改善	78	II
骨量減少女性平均61歳	98	バランス訓練, 荷重負荷訓練	20週	筋力, バランスの改善	335	II
骨粗鬆症女性平均59歳	92	筋力訓練, 有酸素運動など	12ヵ月	大腿骨の骨密度増加	331	II
骨粗鬆症女性平均68歳	64	水中運動または陸上運動	20週	自覚評価は両群とも改善	364	II
閉経後女性平均68歳	94	片脚起立	6ヵ月	70歳以上で大腿骨近位部の骨密度が増加	332	II

状態ホルモン薬はメタアナリシス(グレードA)で、ビスホスホネート薬はRCT(グレードB)で有効性が示されている。

ブロック療法に関しては、経験的な有効性は示されているが、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、椎体形成術は広く国内外で行われているが、近年メタアナリシスが相次いで報告され、

その有効性に疑問が呈された。ただし短期的な除痛効果を示す報告もあり、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、保存療法とのRCTを行うことは倫理上不可能であり、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)。

a. 骨粗鬆症薬物治療における一般的な注意点

CQ 服薬コンプライアンスを高めるには

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ている³⁶⁵⁾。服薬率が不足した例では骨折の抑制率が低下し^{366,367)}、結果的に医療費の削減に結びつかない³⁶⁸⁾ばかりでなく、施設利用の必要性が高まるとされている³⁶⁹⁾。

服薬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³⁷⁰⁾。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³⁷¹⁾。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34)³⁷³⁾。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%であり、男性では3.4%の例で処方されたにすぎない³⁷²⁾。処方率が低く、さらに服薬率が低い場合、続発する骨粗鬆症性骨折の発生を抑制できない。

表35にコンプライアンスに影響を与える要因を示す^{370,373)}。

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。コンプライアンス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。

1) 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、一方には個人レベルでカルシウム摂取の指導を行った。結果的に個人レベルの指導がよりよいコンプライアンスをもたらすことはなかった³⁷⁴⁾。

2) 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、明らかにコンプライアンスを向上させる³⁷⁵⁾。

3) 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、これらの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、最も効果的なコンプライアンス向上の方法と考えられる³⁷³⁾。

CQ カルシウムやビタミンDの必要性

カルシウム薬および天然型ビタミンD薬については多数の臨床試験で基礎薬として投与されており、本稿における併用療法の議論の対象とはしない。

最近終了したA-TOP研究会のJOINT-02プロジェクトでは、アレンドロネートに活性型ビタミンD₃薬を加えた群は単独群に比べ荷重長管骨骨折を抑制し、さらに重症の既存椎体骨折をもつ例の新規椎体骨折を抑制した³⁷⁸⁾。このことから、活性型ビタミンD₃薬を併用することはビスホスホネート薬の骨折抑制効果をより高めるかもしれない。ただし、併用療法は当然のことながら、服用すべき薬の数が増す。これは服薬率低下や脱落の要因ともなることから、慎重に症例を選

表34 服薬率の低下要因

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%

表35 骨粗鬆症治療薬のコンプライアンスに影響を与える要因

コンプライアンス良好に関連する要因	コンプライアンス不良に関連する要因
新規骨折の発生 既存椎体骨折 定期的な運動の習慣 早発閉経 骨粗鬆症の家族歴 服薬を継続する意思 骨密度や骨代謝マーカの測定と結果の解説 女性 合併症が少ないこと 施設入所 鎮痛薬の使用 ステロイド薬の使用	痛みの存在 副作用 骨密度を測定していないこと 骨密度の結果を理解していないこと 睡眠導入薬の使用 胃腸障害に対する服薬 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 制酸薬の投与 喫煙

表36 骨粗鬆症治療薬の使用上の注意点

分類	留意点
カルシウム薬	便秘, 胸焼け 血管障害助長との報告 ^{379,380)} (注1)
女性ホルモン薬	ホルモン補充療法ガイドライン参照 ³⁸¹⁾
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 ^{382,383)}
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	骨肉腫患者, 悪性腫瘍の骨転移例は禁忌 使用期間に注意(注4)
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回服用製剤よりも多い。服用上の注意を遵守すること。 5年以上は大腿骨転子下骨折および骨幹部骨折 ³⁸⁴⁾ , 顎骨壊死 ^{385,386)} などに注意(注5)

注1) カルシウムサプリメントの服用例は、そうでない例よりも心血管系の併発症が多いとする報告がある^{379,380)}。その理由は判明していないが、サプリメント投与により、急速に血清カルシウムが上昇するためかもしれないといわれている。したがって、食事療法の項で記載されているようにカルシウムの1回の投与量は500mgを超えないように配慮したほうがよい。

注2) 長期臥床例など深部静脈血栓症のリスクが高まっている例でも注意すること。

注3) 活性型ビタミンD₃薬の投与により高カルシウム血症を起こす例では、しばしば潜在的な原発性副甲状腺機能亢進症が存在するので注意すること。

注4) ラットにおける癌源性試験において骨肉腫の発生がみられたため長期連用はしないことになっている。ヒトにおいては骨肉腫の発生を有意に増加させたとの報告はない。間隔を空けてもう1回投与するという方法は試されていないので行ってはならない。

注5) 顎骨壊死に関するわが国のポジションペーパーによれば、ビスホスホネート薬を5年以上投与している例において抜歯が検討される場合には、ビスホスホネート薬の投与の中断を考慮すべきであるとされている。しかし、ここではビスホスホネート薬中断の際起こりうる骨折のリスクを慎重に評価し、もしも骨折リスクが非常に高ければ(直近の骨折, 超低骨密度, 転倒リスク大, など)本薬を中断しなくてもよいとされている。これは本薬による顎骨壊死の頻度が低く、骨折発生のリスクが高いという現実を考慮した記載である。すべての例において本薬を中断してから抜歯しなければならないというわけではない。さらに最近では、歯周手術後の高度の歯周炎により生じた顎骨の欠損が、20 μgのテリパラチドの連日注射とカルシウム薬, ビタミンD薬の併用で改善したとの報告がある^{387,388)}。

扱すべきである³⁷⁰⁾。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ったとの報告があり、注意すべきである^{379,380)}。

CQ 主たる骨粗鬆症治療薬の投与上の注意点

骨粗鬆症の治療薬として主に使用される治療薬にはそれぞれ使用上の注意事項がある(表36)。これらの注意事項を文献と添付文書からまとめた。

(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、PTH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PTH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不足が骨粗鬆症病態に影響を与えている場合(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、二次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は少なく、ビスホスホネート薬などの骨吸収抑制薬と併用されることが多い。

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が、吸収率の良い乳酸カルシウムなどは既に広く臨床使用されている。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500~2000 mg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。

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超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ずる目安となる。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/クレアチニン比(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を予防するためには、サプリメント、カルシウム薬をカルシウムとして一度に500 mg以上摂取しないように注意しなくてはならない^{303,379)}。

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増加効果については、有効とするものと、有意な効果がみられなかったとする報告に分かれるが、Sheaら³⁰⁰⁾はこれらの15文献^{389~403)}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⁴⁰⁴⁾、Tangらのメタアナリシスの結果³⁰¹⁾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文献^{391,397,399,402,403)}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。Reckerら⁴⁰²⁾は、4年間にわたり1200 mg/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^{405,406)}もある。最近、Tangらはメタアナリシスの結果³⁰¹⁾から、プラセボ群に比して12%の骨折抑制効果があり、服薬遵守率80%以上では24%の抑制効果となり、また1200 mg/日以上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⁴⁰⁷⁾も同様に、服薬遵守率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²⁹⁶⁾の大腿骨近位部骨折についてのメタアナリシスからは予防効果が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、服薬遵守率が高いものに限って期待できるかもしれない。

【エビデンステーブル】

表37 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	成績	エビデンス レベル
骨密度	301	41,419	メタアナリシス	大腿骨：低下を0.54%抑制 腰椎：低下を1.19%抑制(vs プラセボ)	I
	404	1,471(739/732) (5年間)	RCT	5年間で腰椎：1.8%上昇, 大腿骨：1.6%上昇, 全身骨： 1.2%上昇(vs プラセボ)	II
	300	1,806(953/853), (1年以上)	メタアナリシス	全身骨(4RCTs)：2.05%の上昇 腰椎(2年)：1.66%の上昇 腰椎(3~4年)：1.13%の上昇傾向 大腿骨：1.64%の上昇 橈骨遠位1/3：1.91%の上昇(vs プラセボ)	I
	402	197(95/102) (平均4年)	RCT	既存椎体骨折あり群で前腕骨量の上昇 (vs プラセボ)	II
骨折 (椎体)	301	52,625	メタアナリシス	全骨折：12%減少(RR 0.88(95% CI 0.83~0.95)vs プラ セボ) 服薬遵守率80%以上のRCTsでは24%減少, 1200mg/ 日以上でより有効	I
	407	1,460(730/730) (5年間)	RCT	有意差なし(ITT解析). 服薬遵守率80%以上では全骨折：34%減少 (RR 0.66(95% CI 0.45~0.97)vs プラセボ)	II
	300	576	メタアナリシス	有意差なし(減少傾向 RR 0.77 (95% CI 0.54~1.09))	I
	402	197(95/102) (平均4年)	RCT	既存椎体骨折あり群で効果あり (vs プラセボ)RR 0.58 (95% CI 0.35~0.97)	II
	405	2,643(1,311/1,332) (2年以上)	RCT	効果なし	II
	406	3,314(1,321/1,993) (2年以上)	RCT	効果なし	II
骨折 (大腿骨) (その他)	296	6,504	メタアナリシス	効果なし(RR 1.64(95% CI 1.02~2.64)vs プラセボ)	I
	404	1,471(739/732) (5年間)	RCT	前腕骨でのみ55%低下(RR 0.45(95% CI 0.24~0.87)vs プラセボ)	II
	300	222	メタアナリシス	有意差なし RR 0.86(95% CI 0.43~1.72)	I
	405	2,643(1,311/1,332) (2年以上)	RCT	効果なし	II
	406	3,314(1,321/1,993) (2年以上)	RCT	効果なし	II

【評価と推奨】

骨密度：わずかではあるが上昇効果がある(グレードC)。

椎体骨折：抑制するとの報告はない(グレードC)。

非椎体骨折：抑制するとの報告はない(グレードC)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない(グレードC)。

骨折危険性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る。したがって主治療薬としては勧められないが、日本人のカルシウム摂取量が少ないことを考慮すると、他の治療薬の効果を十分に発揮させるためにも、カルシウム摂取不足例において推奨される。

(2) 女性ホルモン薬

CQ 薬物の種類と特徴は

閉経後の骨量減少はエストロゲン(E)欠乏に起因し、E投与はその有効な治療法として認知されていた。しかし、2002年、Women's Health Initiative(WHI)試験⁴⁰⁸⁾によって、結合型Eとメドロキシプロゲステロン(MPA)の投与を受けた女性では、心血管障害、脳卒中、血栓症および乳癌のリスクが増加したと報告されて以来、骨粗鬆症治療薬としてのEの意義は後退した。

しかし、その後の検討で、WHIでみられた有害事象は、Eの種類、投与量、投与方法、投与経路、投与開始時期、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り、特に乳癌に関しては、E単独投与ではリスクは増加しないこと、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などが明らかになり、現在では各国で安全性を目指したホルモン(補充)療法のガイドラインや指針^{381,409~411)}が公表されている。

Eはエストロゲン欠乏に基づく他の症状や疾患の予防および治療効果を持つ。特に重症無月経女性の月経誘発や閉経直後の女性の更年期症状の治療において不可欠であり、若年無月経女性や早発閉経者の骨粗鬆症予防、および閉経後比較的早期で、特に更年期症状を伴う女性の骨粗鬆症の予防や治療に関し、他の治療薬にはみられない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の試験(症例数60以上かつ2年以上の観察期間)のメタアナリシスでは、Eはその種類にかかわらず閉経後女性の骨密度の上昇ないし維持効果を有する^{412,413)}。

1) **結合型エストロゲン**：妊馬尿から生成された製剤で服用後はエストラジオール(E2)に転換される。標準的用量の1日0.625 mgの3年間の投与で腰椎骨密度を3.5~5%、大腿骨骨密度を1.7%増加させる(PEPI study：45~64歳の健康な閉経女性を対象)⁴¹⁴⁾。この効果は0.31mgでは半減する⁴¹⁵⁾。

2) **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無作為二重盲検試験にて1.0 mgのE2を含む製剤(ジュリナ[®])および40 μgのレボノルゲストレルとの合剤(ウェールナラ[®])を2年間投与した結果、椎体骨密度はそれぞれ7.75%、10.20%増加した⁴¹⁶⁾。欧米で行われた二重盲検試験では0.25 mg/日でも3年間で椎体骨密度、非椎体骨密度ともプラセボ群に比べて有意な増加を示した(プラセボ群との差：椎体3%、大腿骨2%、橈骨1%)⁴¹⁷⁾。

3) **エストラジオール(経皮剤)**：E2の経皮吸収剤は、経口剤とは異なった薬理効果を持つ³⁸¹⁾。貼付剤のエストラーナ[®]は血中E2値を50 pg/mL程度に維持できるように設計されている。原発性骨粗鬆症もしくは骨量減少を有するわが国の女性を対象に行われたオープン試験では、1年間の投与で椎体骨密度を5.28%上昇させた⁴¹⁸⁾。一方、血中E2濃度を11 pg/mL程度に維持できるように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量増加作用を持つことが無作為盲検試験で示された⁴¹⁹⁾。

4) **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上昇させたというオープン試験がある⁴²⁰⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

結合型E 0.625 mg/日は単独およびMPAとの併用で一般健康女性の椎体骨折リスクを34%、および非椎体骨折リスクを23%低下させる⁴⁰⁸⁾。結合型Eを用いた11試験、E2(経口または経皮)を用いた8試験、その他のE製剤を用いた3試験の合計22の試験を対象としたメタアナリシスの結果では、Eの単独もしくはプロゲステンとの併用により、非椎体骨折リスクは27%の低下が見られ⁴²¹⁾、同じく、結合型EまたはE2を用いた計13の試験を対象としたメタアナリシスの結果では椎体骨折リスクは33%低下した⁴²²⁾。オランダの前向きコホート研究(RCTを含む)によれば経口のE2製剤の投与により前腕骨骨折リスクが39%、全骨折リスクが76%低下した⁴²³⁾。

また、椎体骨折を有する閉経後女性を対象としたRCT

[エビデンステーブル]

表38 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	使用薬剤	成績	エビデンス レベル
骨密度	412	症例数60例以上で行われた39の試験	メタアナリシス	CEE, 経口E2, 経皮E2, その他のE製剤	Eの種類に関係なく骨密度を上昇させる	I
	424	(129/46)	RCT	経皮E2	腰椎骨密度上昇	II
	425	(194/67)	RCT	経皮E2	腰椎骨密度上昇	II
	426	(268/53)	RCT	経皮E2	腰椎骨密度上昇	II
	427	(198/53)	RCT	経皮E2	椎体及び大腿骨密度上昇	II
	419	(165/175)	RCT	低用量経皮E2, 対照薬としてラロキシフェン使用	ラロキシフェンと同等の効果	II
	416	(230/79)	RCT	経口E2	日本人にて椎体骨密度上昇	II
	428	(237/41)	RCT	経口E2	椎体及び大腿骨密度上昇	II
	429	(466/113)	RCT	経口E2	椎体及び大腿骨密度上昇	II
	415	(737/85)	RCT	CEE	椎体及び大腿骨密度上昇	II
骨折	421	1年以上Eを投与した22の試験	メタアナリシス	CEE(11論文), E2(経口+経皮: 8論文), その他のE(3論文)	非脊椎骨折RR = 0.73(95% CI, 0.56~0.94)	I
	431	椎体骨折を有する閉経後女性39/39	RCT	貼付E2	椎体骨折RR = 0.39(95% CI, 0.16~0.95)	II
	423	(723/1,293)	RCT+コホート研究	経口E2	前腕骨骨折RR = 0.24(95% CI, 0.09~0.69) 全骨折RR = 0.61(95% CI, 0.39~0.97)	II
	430	(5,301/5,429)	RCT	CEE 単独	非脊椎骨折RR = 0.61(95% CI, 0.41~0.91) 椎体骨折RR = 0.62(95% CI, 0.42~0.93)	II
	422	1年以上Eを投与した13の試験	メタアナリシス	CEE(9論文うち1編はE2含む), E2(経口+経皮: 5論文うち1編はCEE含む)	椎体骨折RR = 0.67(95% CI, 0.45~0.98)	I

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: メドロキシプロゲステロン

わが国では骨粗鬆症はCEEの適用外。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[®]の閉経後骨粗鬆症の適応取得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。

で, 経皮E2の投与により新規骨折が61%減少した⁴³¹⁾。

CQ QOLに対する効果はあるか

骨粗鬆症に起因する腰背部痛の改善に有効であるとの報告はない。WHI試験におけるSF-36を用いたQOL評価では⁴⁰⁸⁾, プラセボ群に比べて, 身体機能, 身体疼痛, 睡眠障害などで改善がみられた。

評価と推奨**エストロール**

骨密度上昇作用(グレードC)
椎体骨折抑制効果(グレードC)

非椎体骨折抑制効果(グレードC)

大腿骨近位部骨折抑制効果(グレードC)

結合型エストロゲン(わが国では骨粗鬆症は適用外)

骨密度上昇作用(グレードA)

椎体骨折抑制効果(グレードA)

非椎体骨折抑制効果(グレードA)

大腿骨近位部骨折抑制効果(グレードA)

エストラジオール

骨密度上昇作用(グレードA)

椎体骨折抑制効果(グレードC)

非椎体骨折抑制効果(グレードC)

大腿骨近位部骨折抑制効果(グレードC)

(3) アルファカルシドール, カルシトリオール

CQ 薬物の特徴は

ビタミンDは食物として摂取されるとともに皮膚で合成される。ビタミンDは肝臓で25(OH)Dに代謝され、近位尿細管で25(OH)D-1 α -ヒドロキシラーゼにより活性型ビタミンDへと変換される。

活性型ビタミンDは、ステロイドホルモンであり生体内の標的臓器(小腸, 副甲状腺, 腎臓, 骨, 筋肉など)にあるビタミンD受容体(VDR)を介して作用を發揮する。活性型ビタミンDは腸管でのカルシウムとリンの能動的吸収を促し、副甲状腺に対しては副甲状腺ホルモンの合成・分泌を抑制する。活性型ビタミンDは骨の石灰化や骨芽細胞の成熟・分化に不可欠であり、VDR欠損, 活性型ビタミンD合成障害は骨軟化症・クル病を発症させる⁴³²⁾。活性型ビタミンD₃は腸管でのカルシウム吸収促進と、骨石灰化促進を介して骨密度を増加させると考えられている。

活性型のビタミンD₃を化学合成したのがカルシトリオール(ロカルトロール[®])であり、生体内における肝臓での水酸化を利用してプロドラッグとして開発されたのがアルファカルシドール(アルファロール[®], ワンアルファ[®])である。骨軟化症・クル病, 骨粗鬆症, 慢性腎臓病(CKD)における骨障害の治療に用いられ、細胞増殖制御効果の利点から皮膚疾患である乾癬の治療にも応用されている。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

活性型ビタミンD₃薬は1983年に骨粗鬆症の治療薬として認可を受けている。したがって近年の大規模臨床試験での検討結果はほとんどない。検討は少数例であり、腰椎・大腿骨頸部を中心としたDXAにより骨密度を評価した報告が少ない。しかしエビデンステーブルに示すように、ビスホスホネートほど顕著ではないが、腰椎での骨密度をプラセボに比して有意に高値に保つことが示されている^{433,434)}。ただし、プラセボと比較しても大腿骨頸部骨密度を有意に増加させるという報告は少ない。

CQ 骨折抑制効果はあるか

椎体に関しては、カルシトリオールとアルファカルシドールを統合して検討したメタアナリシスにおいて、オッズ比が0.89(95% CI 0.57~1.39)となり有意な骨折抑制効果を認めていない⁴³⁵⁾。しかし、アルファカルシドールのみでのサブ解析ではオッズ比0.50(95% CI 0.25~0.98)となり、有意な骨折抑制効果を認めている⁴³⁵⁾。非椎体骨折に関しては両者統合で、オッズ比0.51(95% CI 0.30~0.88)となり、有意な骨折抑制効果が認められている。

椎体での骨密度上昇効果は観察されるが、椎体骨折の抑制効果が明瞭でなく、大腿骨頸部においては骨密度上昇効果が明らかでないが、非椎体骨折全体ではリスク低下が認められたことは、転倒の減少などが影響していると推測される。したがって、活性型ビタミンD₃薬の臨床効果は、日常生活での転倒が骨折に結びつきやすい易転倒の高齢者で發揮されやすいと思われる。さらに、最近の研究では、アルファカルシドールはアレンドロネートと併用すると長管骨骨折を有意に減少させたことも明らかになっている³⁷⁸⁾。

CQ QOLに対する効果はあるか

転倒抑制効果

転倒抑制効果に関しては、天然型を含むメタアナリシスと活性型のみでのRCTが報告され、後者に関してはDukasらの論文⁴³⁶⁾とGallagherらの論文⁴³³⁾のみとなる。メタアナリシスでは、70~75歳の高齢者を対象として活性型ビタミンD₃薬を投与した場合に、プラセボ投与群に比して有意な転倒抑制効果が確認されている^{435,437)}。Dukasらの試験では転倒は「意図せずに床や地面に横転すること」と定義され、転倒日記の記載とともに転倒時のコールセンターへの連絡(48時間以内)が求められており⁴³⁸⁾、データの信頼性は高い。DukasらとGallagherらの報告ではプラセボ群と活性型投与群でビタミンDの充足状態には差を認めていない。この転倒抑制効果は活性型に限らず、天然型ビタミンD投与例でのメタアナリシスでも再現されている。

[エビデンステーブル]

表39 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)	試験デザイン	成績	エビデンス レベル
骨密度	442	(234/242)	RCT(国内, α Calc 0.75 μ g, 7ヵ月)	中手骨骨密度が上昇	II
	434	(57/56)	RCT(国内, α Calc 0.75 μ g, 2年間)	腰椎骨密度が上昇	II
	443	(43/43)	RCT(海外, Calc 平均0.43 μ g, 2年間)	腰椎骨密度は変化なし	II
骨密度・ 転倒	433	(123/123)	RCT(海外, Calc 0.5 μ g, 3年間)	腰椎骨密度は上昇, 大腿骨頸部骨密度は変化なし	II
骨密度・ 骨折	444	386 (α Calc 66)	RCT(国内, α Calc 0.5 μ g, 2年間)	椎体骨折は44%低下	II
骨折	445	椎体1,130 非椎体6,187	メタアナリシス(天然型1試験160例, 活性型7試験970例)	RR(95% CI) = 0.63(0.45~0.88) RR(95% CI) = 0.77(0.57~1.04)	I
	446	(311/355)	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
	434	(57/56)	RCT(国内, α Calc 0.75 μ g, 2年間)	椎体骨折抑制効果なし	II
	443	(43/43)	RCT(海外, Calc 平均0.43 μ g, 2年間)	椎体骨折抑制効果なし	II
	447	(314/308)	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
転倒	433	(123/123)	RCT(海外, Calc 平均0.5 μ g, 3年間)	転倒頻度は40%低下	II
	436	(192/186)	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
	230	1,237	メタアナリシス (天然型3試験, 活性型2試験)	転倒頻度が22%低下(補正後)	I
	437	2,426	メタアナリシス (天然型8試験, 活性型2試験)	天然型ビタミンD(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	435	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

る⁴³⁸⁾。

基礎的研究では, 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型筋線維の萎縮が確認されている⁴³⁹⁾。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報告されており, 筋骨格系に対するビタミンDの効果が反映していると思われる^{440,441)}。高齢者では筋組織内のVDR量が減少していることも報告されている⁴⁴⁸⁾。

[評価と推奨]

骨密度: 軽微な上昇効果がある(グレードB)。

椎体骨折: 抑制効果が報告されている(グレードB)。

非椎体骨折: 抑制効果が報告されている(グレードB)。

大腿骨近位部骨折: 抑制するとの報告はない(グレードC)。

活性型ビタミンD₃薬は, 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アナリシスで示されている。高齢者への使用が推奨されるが, 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(第V章D. b. (11). 薬物の併用療法の項参照)(グレードB)。

(4) エルデカルシトール

CQ 薬物の特徴は

活性型ビタミンD₃の類似化合物は、組織移行性と多様なビタミンD作用の分離と特異的な作用の増強を目的としてさまざまな誘導体が検討されてきた。課題は高カルシウム血症、副甲状腺ホルモン分泌抑制効果、骨折抑制効果、細胞の分化増殖制御効果を分離し、必要な薬理作用を発揮させることであった。探索過程で見出された2β-(3-hydroxypropyloxy)-calcitriol(エルデカルシトール)は、ビタミンD誘導体の中でも強力な骨量増加効果をもつ化合物であることが動物実験の成績で示された⁴⁴⁹⁾。同時に、血清カルシウム上昇作用は軽微であったことから、骨粗鬆症への臨床応用が期待された。

エルデカルシトールはビタミンD結合蛋白に対して、カルシトリオールの4.2倍の結合能をもち、血清濃度はより長期間維持される⁴⁵⁰⁾。またビタミンD受容体への結合能はカルシトリオールの50%程度である。しかし、この*in vitro*での成績が薬理効果とどのように関連しているのか、詳細は明らかではない。

臨床開発においては、活性型ビタミンD₃の効果が日本人骨粗鬆症患者のビタミンD欠乏という背景因子に依存しているとの批判を踏まえ、血清25(OH)D濃度に応じてビタミンDを補充し、ビタミンD充足下でも効果が検証された⁴⁵¹⁾。骨密度はプラセボ投与群に比して有意に上昇し、骨吸収マーカーと骨形成マーカーの低下がみられた。作用機序は従来の活性型ビタミンD₃薬が有する小腸からのカルシウムの吸収促進に加え、より強い破骨細胞機能抑制による骨吸収低下効果であると思われる。詳細に関しては今後の検討が待たれる。

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0.25～1.0μgを6ヵ月間投与した臨床試験で、0.75μg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⁴⁵²⁾。さらにMatsumotoら⁴⁵¹⁾は、腰椎と大腿骨近位部骨密度への影響を一次

エンドポイントとしてエルデカルシトールの効果を確認した。天然型ビタミンD(200～400 IU)補充下でビタミンD充足を一律とし、プラセボ群とエルデカルシトール群で比較した。腰椎骨密度はプラセボ群で12ヵ月後に0.7%低下し、エルデカルシトール0.5μg群で2.2%、0.75μg群で2.6%上昇した。大腿骨近位部に関しては、プラセボ群と0.5μg群で0.9%、0.8%低下したが、0.75μg群で0.6%上昇した。また、アルファカルシドールを対照とした比較試験⁴⁵³⁾においては、投与3年後の腰椎骨密度はアルファカルシドール群で0.11%上昇したのに対し、エルデカルシトール群では3.42%上昇し、有意な骨密度上昇効果を認めている。大腿骨近位部骨密度はアルファカルシドール群で2.3%低下した一方、エルデカルシトール群では0.4%上昇し、両群間に有意差を認めている。エルデカルシトールは骨密度上昇という点においてアルファカルシドールよりも優れた効果をもつ薬物と考えられる。

CQ 骨折抑制効果はあるか

一般に骨粗鬆症治療薬はプラセボを対象としたRCTにより骨折頻度が検討されている。活性型ビタミンD₃は別項に示されているように椎体骨折の頻度を低減させている。活性型ビタミンD₃類似化合物のエルデカルシトールに関しては1,054例の骨粗鬆症患者を対象にアルファカルシドールとのRCTが実施され、3年間経過観察された。椎体骨折については、アルファカルシドールに対して26%の有意な発生抑制が認められ、優越性が検証された^{452,453)}。非椎体骨折については、全部位ではアルファカルシドールに対して有意な発生頻度の低下は認められなかったが、FRAX[®]で認定さ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。この成績は前腕骨骨折の寄与が大きく、前腕骨においてはアルファカルシドール投与群に対して71%の発生抑制が確認されている。アルファカルシドールとの比較であるが、骨折予防に関しては同等以上の効果が期待できる。

[エビデンステーブル]

表40 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)	試験デザイン	成績	エビデンス レベル
骨密度	452	108/0	RCT(国内, エルデカルシトール0.25~1.0 μg を比較, 6ヵ月)	0.75 μg で腰椎骨密度が上昇	II
	451	166/53	RCT(国内, プラセボとエルデカルシトール0.5~1.0 μg を比較, 1年)	0.5, 0.75 μg で腰椎骨密度が上昇 0.75 μg で大腿骨近位部骨密度が 上昇	II
	453	528/526	RCT(国内, アルファカルシドール1.0 μg とエルデカルシトール0.75 μg を比較, 3 年)	腰椎骨密度, 大腿骨近位部骨密 度が上昇	II
骨折 (椎体)	453	528/526	RCT(国内, アルファカルシドール1.0 μg とエルデカルシトール0.75 μg を比較, 3 年)	アルファカルシドールに対して 26%のリスク減少	II
骨折 (非椎体)	453	528/526	RCT(国内, アルファカルシドール1.0 μg とエルデカルシトール0.75 μg を比較, 3 年)	非椎体骨折全体では有意差なし, 前腕骨骨折を71%抑制, 非椎体(3 部位)骨折を48%抑制	II
QOL	452	528/526	RCT(国内, アルファカルシドール1.0 μg とエルデカルシトール0.75 μg を比較, 3年)	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

CQ QOLに対する効果はあるか

上記第Ⅲ相試験において, SF-36を用いたQOL評価が実施されている。1, 2, 3年のいずれの評価時点においても対照薬のアルファカルシドールを上回る成績が認められている⁴⁵²⁾。

特に心の健康を表すMental Healthのドメインにおいて3年後に大きな開きを認め, エルデカルシトール投与群で良好な結果が得られた。

評価と推奨

骨密度：上昇効果がある(グレードA)。

椎体骨折：アルファカルシドールに対する優位性が

ある(グレードA)。

非椎体骨折：前腕骨においてアルファカルシドールに対する有意な骨折抑制が観察されている。FRAX[®]で認定さ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)では48%の骨折抑制が認められている(グレードB)。

大腿骨近位部骨折:抑制するとの報告はない(グレード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だが, 高カルシウム血症に注意し臨床検査を適宜実施する必要がある。

(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。食事からのビタミンK摂取不足はビタミンK₂(メナキノン)不足と同義である。

メナテトレノンはオステオカルシン(OC)のグラ化を促進することが明らかにされている⁴⁵⁴。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いる^{455~459}。

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(ΣGS/Dで評価)^{461,463}。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^{460,462,464}。投与前からの変化率は-0.5~1.74%であり^{460,462,464}、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⁴⁶²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)³⁰⁸。

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⁴⁶⁵、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)⁴⁶⁶、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。

評価と推奨

骨密度:わずかではあるが腰椎骨密度の上昇効果がある(グレードB)。

椎体骨折:抑制するとの報告がある(グレードB)。

非椎体骨折:抑制するとの報告がある(グレードB)。

大腿骨近位部骨折:抑制するとの報告はない(グレードC)。

【エビデンステーブル】

表41 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	成績	エビデンス レベル
骨密度	461	骨粗鬆症患者562例 アルファカルシドール群(282), メナテトレノン群(280)	二重盲検RCT (国内, 45mg, 1年)	中手骨骨密度(Σ GS/D)に効果なし アルファカルシドール群: -1.46%, メナテトレノン群: -0.58%	II
	463	骨粗鬆症患者(男女)80例 メナテトレノン群(39), プラセボ群(41)	二重盲検RCT (国内, 90mg, 6ヵ月)	中手骨骨密度(Σ GS/D)に効果なし プラセボ群: -3.53%, メナテトレノン群: +1.32%	II
	462	閉経後骨粗鬆症患者241例 メナテトレノン群(120), 無治療群(121)	オープンラベルRCT(国内, 45mg, 2年)	腰椎骨密度低下抑制 無治療群: -3.3%, メナテトレノン群: -0.5%	II
	464	閉経後骨量減少・骨粗鬆症患者 172例 アルファカルシドール群(43), メナテトレノン群(43), 併用群(43), 無治療群(43)	オープンラベルRCT(国内, 45mg, 2年)	腰椎骨密度上昇 無治療群: -4.05%, メナテトレノン群: +1.37%	II
	460	閉経後骨粗鬆症患者63例 メナテトレノン群(33), プラセボ群(30)	二重盲検RCT (海外, 45mg, 1年)	腰椎骨密度上昇 無治療群: -0.18%, メナテトレノン群: +1.74%	II
骨折 (椎体)	462	閉経後骨粗鬆症患者241例 メナテトレノン群(120), 無治療群(121)	オープンラベルRCT(国内, 45mg, 2年)	臨床骨折(主として椎体)発生率低下 無治療群: 30.3%, メナテトレノン群: 10.9%	II
	465	閉経後骨粗鬆症患者4378例 メナテトレノン群(2193), プラセボ群(2185)	オープンラベルRCT(国内, 45mg, 3年) OF study	椎体骨折発生率に有意差なし 無治療群: 5.74/100人・年, メナテ トレノン群: 5.87/100人・年	II
	466	閉経後骨粗鬆症患者422例, ステロイド薬使用患者(慢性糸 球体腎炎)20例 メナテトレノン群(221), 対照群(221)	メタアナリシス(国内デー タ使用, 15~45mg, 1~2年)	OR(95% CI): 0.40(0.25~0.65)	II
	467	閉経後骨粗鬆症患者3626例 メナテトレノン群(1799), 対照群(1827)	システマティックレビュー (国内データ使用, 45mg, 2 ~3年)	RR(95% CI): 0.63(0.36~1.11) (Random-effects model) RR(95% CI): 0.93(0.75~1.08) (Fixed-effects model)	I
骨折 (非椎体)	466	閉経後骨粗鬆症患者375例 メナテトレノン群(188), 対照群(187)	メタアナリシス(国内デー タ使用, 45mg, 2年)	OR(95% CI): 0.24(0.07~0.84)	I
	467	閉経後骨粗鬆症患者369例 メナテトレノン群(180), 対照群(189)	システマティックレビュー (国内データ使用, 45mg, 2 年)	RR(95% CI): 0.19(0.03~1.06)	I
骨折 (大腿骨)	466	閉経後骨粗鬆症患者375例 メナテトレノン群(188), 対照群(187)	メタアナリシス(国内デー タ使用, 45mg, 2年)	OR(95% CI): 0.30(0.05~1.74)	I
	467	閉経後骨粗鬆症患者369例 メナテトレノン群(180), 対照群(189)	システマティックレビュー (国内データ使用, 45mg, 2 年)	RR(95% CI): 0.27(0.03~2.38)	I

(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、エチドロネートが第一世代、アレ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。

ビスホスホネートの作用機序

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、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。ビスホスホネートの骨吸収抑制能は側鎖の違いにより、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⁴⁶⁸⁾。

腸管から吸収されたビスホスホネートは、服薬が一定期間行われずに血中濃度が低下しても骨中に沈着してその有効性を発揮する。そこで服薬間隔の延長が試みられてきた。連日服用した場合の骨密度上昇量と、週1回、7倍量を服用した場合の骨密度上昇量の比較が行われた結果、両者が同等であったことから、その骨折抑制効果が同等と考えられ、アレンドロネート、リセドロネートでは週1回服用製剤が臨床応用されるに至っている^{469, 470)}。

CQ ビスホスホネートの臨床効果は

経口ビスホスホネート薬による骨密度上昇は窒素含

有ビスホスホネートが最も大きい。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%、大腿骨近位部骨密度上昇が3.3%、3.6%であった⁴⁷¹⁾。

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)発生の抑制効果に分けて論じられる。わが国で使用されている4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)はいずれも椎体骨折発生を36～59%有意に抑制する^{152, 472～474)}。大腿骨近位部骨折抑制効果は、アレンドロネート、リセドロネートでは証明されているが、エチドロネートでは認められていない。また、ミノドロン酸は大腿骨近位部骨折をアウトカムとした臨床試験が実施されていない。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ものと考えられる。

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例では使用できない。脊椎の多発性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。骨粗鬆症例では脊椎圧迫骨折による円背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 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。

顎骨壊死

近年、本薬服用患者における顎骨壊死の発生率が報告されている。ビスホスホネート関連顎骨壊死(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: BRONJ)は窒素含有ビスホスホネート、とりわけ注射剤での頻度が高く、抜歯などの侵襲的歯科治療後に発生することが多い。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⁴⁷⁵⁾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。

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、服用期間と顎骨壊死の危険因子、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から方針を決める。休薬の期間は定まっていないが、3ヵ月間が推奨されている⁴⁷⁵⁾。

大腿骨転子下・骨幹部骨折

長期間にわたるビスホスホネート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、atypical fractureあるいはfunny fractureと呼ばれている⁴⁷⁶⁾。

発生率が低いため、実際に問題となることは少ないが⁴⁷⁷⁾、長期服用例で単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り、その場合は骨折治癒が遅延するとされる⁴⁷⁶⁾。

その他

ビスホスホネート服用開始後に筋・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⁴⁷⁸⁾。短期間に症状が改善し、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では合併率は高くなく、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⁴⁷⁹⁾。食道癌発生との関連性を指摘する報告がある⁴⁸⁰⁾が、因果関係については否定的な観察研究の方が多い⁴⁸¹⁾。

まとめと評価

ビスホスホネートは骨折抑制効果のエビデンスを有し、服用間隔を延長することが可能である。ビスホスホネート服用に関連すると考えられる副作用には顎骨壊死、急性期反応があげられ、非定型的大腿骨転子下・骨幹部骨折との関連が指摘されている。これらの副作用の発生率はきわめて低いが、適切に使用されることが求められる。副作用に比べ、骨粗鬆症に関する本薬の有用性が勝るため、臨床現場では最も使用されている。

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年にその臨床使用が承認された最初のビスホスホネート薬である。エチドロネートは第一世代ビスホスホネート薬であり、その骨吸収抑制効果と、P-C-P構造分子に特有の骨形成阻害効果の発現の差が小さく、骨粗鬆症治療に有用な前者の作用を示す量の2倍程度の用量で骨石灰化抑制による骨軟化症を引き起こす可能性があり、安全域が狭く注意が必要となる。この点、骨吸収抑制作用発現が骨形成阻害作用発現のための用量の1/1000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)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が第一選択薬と位置づけられる根拠となる。この狭い安全域を有効に臨床利用するために、周期的間歇投与方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よい適応となるが、低回転型骨粗鬆症でも骨量維持効果は報告されている。

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からエチドロネートの効果について明確な結論を導くには不十分である。2006年度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/日投与時の検討であるが、明らかな骨代謝マーカー低下効果⁴⁴⁴⁾、骨量増加効果⁴⁸²⁾、さらには、症例数が少なく信頼性は低いものの

椎体骨折抑制効果を示唆している^{444,482~484)}。

CQ 骨折抑制効果はあるか

表42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うち、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、個々の研究での症例数が少なく信頼性は必然的に低い。11件の的確な臨床試験結果のメタアナリシスが2010年に報告されている⁴⁷⁴⁾。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、エチドロネート投与による骨折リスクの有意な低下は認められなかった。

さらに、活性型ビタミンD₃薬との併用で骨密度上昇の増幅が報告されている⁴⁹⁴⁾。

評価と推奨

骨密度：上昇効果がある(グレードA)。

椎体骨折：既存骨折を有する患者では抑制効果があるものの、骨折を有さない患者では抑制効果は有意ではない(グレードB)。

非椎体骨折：抑制するとの報告はない(グレードC)。

大腿骨近位部骨折骨折：抑制するとの報告はない(グレード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、未骨折者での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。

【エビデンステーブル】

表42 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	成績	エビデンス レベル
骨密度	483,484	(E : 132例(200mg)/134例(400mg)/C : 137例)	RCT(国内, 1年間)	腰椎骨密度2.4%上昇(200mg) 3.4%上昇(400mg)	II
	482	(20/20)	RCT(国内, 200mg, 2年間) 二次予防	腰椎骨密度10.2%上昇	II
	444	(66/66)	RCT(国内, 200mg, 2年間)	腰椎骨密度0.5%低下 (対照群3.3%低下)	II
	485	(75/77)	RCT(海外, 40mg, 2年間)	腰椎骨密度2.14%上昇	II
	486	(50/50)	RCT(海外, 400mg, 4年間)	腰椎骨密度15.91%上昇 大腿骨頸部骨密度上昇	II
	487	(27/27)	RCT(海外, 400mg, 1年間)	腰椎骨密度2.93%上昇 大腿骨頸部骨密度2.02%上昇	II
	488	(35/29)	RCT(海外, 400mg, 3年間)	腰椎骨密度5.7%上昇 大腿骨骨密度1.4%上昇	II
	489	(30/27)	RCT(海外, 400mg, 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
	490	(54/54)	RCT(海外, 400mg, 2年間)	腰椎骨密度2.53%上昇	II
	491	(33/33)	RCT(海外, 400mg, 3年間)	腰椎骨密度5.3%上昇	II
	492	(212/211)	RCT(海外, 400mg, 2年間)	脊椎骨密度4.2%上昇	II
	493	(17/18)	RCT(海外, 400mg, 4年間)	脊椎骨密度4.3%上昇(2年), 7.3%上昇(4年) 大腿骨頸部骨密度1.2%上昇(2年), 0.9%上昇(4年)	II
骨折 (椎体) (非椎体)	474	(151/152), 一次予防	メタ解析(海外, 400 mg)	椎体骨折, RR3.00(95% CI 0.32 ~28.50)	I
	474	(821/744), 二次予防	メタ解析(海外, 400 mg)	椎体骨折, RR0.45(95% CI 0.31~0.64)	I
	474	(151/152), 一次予防	メタ解析(海外, 400 mg)	非椎体骨折, RR0.56(95% CI 0.19~ 1.63)	I
	474	(670/628), 二次予防	メタ解析(海外, 400 mg)	非椎体骨折, RR1.04(95% CI 0.68~ 1.58)	I

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投与と週1回35mg投与では腰椎骨密度および尿中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⁴⁷⁰⁾。また、アレンドロネートに関連した副作用とそれによる投薬中止の頻度は週1回製剤で少ない傾向を示した⁴⁷⁰⁾。海外では週1回製剤が処方量の95%以上を占めるといわれるが、わが国での比率はこれほど大きくない。副作用については第V章 D. a. 骨粗鬆症薬物治療における一般的な注意点および第V章 D. b. (6) ビスホスホネート薬の項参照。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

RCTにおいて10年間の投与で腰椎骨密度は最大13.7%上昇し⁴⁹⁵⁾、国内のRCTにおいても3年間で腰椎骨密度は9.2%上昇した¹⁵⁰⁾。以上より、骨密度上昇効果は確実である。ただし、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ていない⁴⁹⁵⁾。

カルシウムとビタミンD薬を併用したFIT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いとされる⁴⁹⁷⁾。一方、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が上昇したとの報告があり、血清PTH値の低下と骨密度上昇との間に相関が認められ、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⁴⁹⁶⁾。このことから、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。

その他、骨代謝マーカーに対する効果⁴⁹⁵⁾やDXAを用いたhip structure analysisによる効果⁴⁹⁸⁾も確認されている。

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^{472, 499)}、非椎体骨折^{472, 499)}、大腿骨近位部骨折^{472, 501)}、手関節部骨

折⁴⁷²⁾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とされる⁵⁰⁰⁾。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頸部の骨密度が $-2.5SD$ 以下の例では非椎体骨折も有意に抑制されたことが示されている⁵⁰²⁾。また、FITのサブ解析では、骨折抑制効果は腎機能に影響されず⁵⁰³⁾、非椎体骨折抑制効果は骨密度低下の程度と無関係にPINPが高値の例でより強く発揮される¹⁶³⁾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、骨折予防の観点からはやはり活性型ビタミンD₃薬の併用が推奨される(資料 A-TOP研究会の項参照)。

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⁵⁰⁴⁾(レベルI)。

CQ QOLに対する効果はあるか

QOLの改善についても、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²⁸⁹⁾、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ヵ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⁵⁰⁵⁾。以上よりQOLに対する効果も確認されている(レベルII)。A-TOP研究会のJOINT-02の結果では、単独、活性化ビタミンD併用ともに痛みや総合的健康度を改善したとされる(第V章 B. d. QOLの項参照)。

評価と推奨

骨密度：上昇効果がある(グレードA)。

椎体骨折：抑制する(グレードA)。

非椎体骨折：抑制する(グレードA)。

大腿骨近位部骨折：抑制する(グレードA)。

[エビデンステーブル]

表43 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	成績	エビデンス レベル
骨密度	495	(164/83)	RCT(海外, 5~10mg, 10年)	腰椎9.3~13.7%上昇, total hip 2.9~6.7% 上昇	II
	150	(90/80)	RCT(国内, 5mg, 3年)	腰椎9.2%上昇	II
	496	(カルシトリオールとの併用47/ 単独44)	RCT(海外, 70mg, 週1回, 1年)	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
骨折 (椎体)	499	9,360	メタアナリシス (海外, 5~40mg, 2~4年)	リスク48%低下(異質性 $p=0.99$)	I
	472*	合計 (3,486/3,670)	システマティックレビュー (海外, 10mg)	リスク45%低下	I
		一次予防 (2,214/2,218)		リスク45%低下, 絶対リスク2%低下	
		二次予防 (1,272/1,452)		リスク45%低下, 絶対リスク6%低下	
500	(662/437)	RCT(海外, 5mg or 10mg, 5年延長試験)	臨床椎体骨折リスク55%低下	II	
骨折 (非椎体)	499	3,723	メタアナリシス (海外, 5~40mg, 2~4年)	リスク49%低下(異質性 $p=0.88$)	I
	472*	合計 (4,843/4,638)	システマティックレビュー (海外, 10mg)	リスク16%低下(一次予防は有意差なし)	I
		二次予防 (2,629/2,420)		リスク23%低下, 絶対リスク2%低下	I
骨折 (大腿骨 近位部)	501	6,804	メタアナリシス (海外, 5~20mg, 1~4.5年)	リスク55%低下	I
	472*	合計 (5,005/4,802)	システマティックレビュー (海外, 10mg)	リスク40%低下(一次予防は有意差なし)	I
		二次予防 (2,792/2,584)		リスク53%低下, 絶対リスク1%低下	
骨折 (手関節 部)	472*	二次予防 (2,629/2,420)	システマティックレビュー (海外, 10mg)	リスク50%低下(一次予防および合計で は有意差なし), 絶対リスク2%低下	I
骨折 (男性)	504	375	メタアナリシス (海外, 10mg, 2~3年)	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。

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、側鎖にピ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。副作用については第V章 D. a. 骨粗鬆症薬物治療における一般的な注意点および第V章 D. b. (6) ビスホスホネート薬の項を参照。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

メタアナリシスによると、リセドロネート連日5 mg投与は腰椎(最終時点4.54%)と大腿骨頸部(1年1.55%)の骨密度を上昇させる⁵⁰⁶⁾。

わが国の臨床試験では、リセドロネート週1回17.5 mg 48週の投与(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⁴⁶⁹⁾。

海外の臨床試験では、5 mg/日投与による大腿骨頸部(1.3%)と大腿骨転子部(2.7%)⁵⁰⁷⁾の骨密度上昇が、プラセボより有意に大きいと報告されている。また、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⁵⁰⁸⁾。

男性骨粗鬆症でも海外の週1回35mgの2年間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(5.7%)を上昇させる⁵⁰⁹⁾。

わが国における男性例の検討については、リセドロネート2.5 mg/日連日投与の12ヵ月の特定使用成績調査が行われている⁵¹⁰⁾。それによると、男性例(30例)の腰椎骨密度は5.7%有意に増加し、女性例(181例)の増加率(5.6%)と同等であった。

CQ 骨折抑制効果はあるか

メタアナリシスによると、リセドロネートは椎体骨折^{506,511)}、非椎体骨折⁵⁰⁶⁾、すべての骨折⁵¹¹⁾、臨床骨折⁵¹¹⁾の抑制効果があると報告されている。リセドロネート17.5 mgの週1回投与は連日投与(2.5mg)と椎体骨折(新規および増悪)の抑制効果が同等である⁴⁶⁹⁾。

北米(VERT-NA)および欧・豪州(VERT-MN)の二つの大規模試験(連日5 mg)では、リセドロネートは3年間の新規椎体骨折リスクをそれぞれ41%、49%抑制した^{144,512)}。しかもこの椎体骨折抑制効果は、投与開始後1年目からすでに認められた。また、非椎体骨折についても発生リスクを40%低下させた¹⁴⁴⁾。

大腿骨頸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, 5 mg)では、①大腿骨頸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、および、②骨粗鬆症以外の骨折危険因子を一つ以上有する80歳以上の女性3,886例を対象として、大腿骨頸部骨折の発生について3年間のリセドロネートの効果が検証された²⁵²⁾。その結果、全体では大腿骨頸部の骨折発生率は、プラセボ群の3.9%に対し、リセドロネート群で2.8%であり、約30%低下した。

特に70~79歳の骨粗鬆症患者での大腿骨頸部骨折発生率は、リセドロネート投与により40%抑制された(1.9% vs 3.2%)。試験開始時にすでに椎体骨折を有していた1,128例では60%の抑制効果(2.3% vs 5.7%)が認められた。

骨粗鬆症以外の骨折危険因子のみを有する患者では、たとえ高齢者であっても、大腿骨頸部骨折の発生率はリセドロネートにより有意に抑制されなかった。

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¹⁵¹⁾。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¹⁵¹⁾。

評価と推奨

骨密度：上昇効果がある(グレードA)。

椎体骨折：抑制する(グレードA)。

非椎体骨折：抑制する(グレードA)。

大腿骨近位部骨折：抑制する(グレードA)。

[エビデンステーブル]

表44 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)	試験デザイン	成績	エビデンス レベル
骨密度	506	2,138(腰椎)(6試験) 1,509(大腿骨頸部)(5試験) 2,337(大腿骨頸部)(6試験)	メタアナリシス (海外, 連日5 mg)	最終時点腰椎 4.54% 1年大腿骨頸部 1.55% 1.5~3年 2.75%	I
	469	214(週1回)/195(連日)	RCT(国内, 週1回17.5 mg, 連日2.5 mg, 48週)	腰椎: 週1回 5.36% 連日 5.87%	II
	507	177(RIS)/180(プラセボ)	RCT(海外, 5 mg, 2年)	腰椎: RIS 4.1% 大腿骨頸部: RIS 1.3% 大腿骨転子部: RIS 2.7%	II
	508	357(週1回, 35 mg)/ 369(週1回, 50 mg)/ 364(連日)	RCT (海外, 週1回35 mg, 50 mg, 連日5 mg, 2年)	腰椎: 週1回 35 mg 4.74% 週1回 50 mg 5.47% 連日 5 mg 5.17%	II
	509	男性172(RIS)/ 男性78(プラセボ)	RCT (海外, 週1回35 mg, 2年)	腰椎: RIS 5.7% プラセボ 1.2%	II
骨折 (椎体)	506	2,604	メタアナリシス (海外, 2.5~5 mg, 2~3年)	椎体: 相対リスク0.64 (異質性 $p=0.89$)	I
	469	227(週1回)/222(連日)	RCT(国内, 週1回17.5mg, 連日2.5 mg, 48週)	椎体(新規と増悪): 週1回2.2% 連日2.7%	II
	144	696(RIS)/678(プラセボ)	RCT(海外, 5 mg, 3年)	椎体: 相対リスク0.59	II
	512	344(RIS)/346(プラセボ)	RCT(海外, 5 mg, 3年)	椎体: 相対リスク0.51	II
骨折 (非椎体)	506	12,958	メタアナリシス (海外, 2.5~5 mg, 2~3年)	非椎体: 相対リスク0.73 (異質性 $p=0.81$)	I
	144	812(RIS)/815(プラセボ)	RCT(海外, 5 mg, 3年)	非椎体: 相対リスク0.6	II
骨折 (大腿骨近位部)	252	70~79歳 3,624(RIS)/1,821(プラセボ)	RCT(海外, 2.5 mg, 5 mg, 3年)	大腿骨頸部: 相対リスク0.6	II
骨折 (すべての部位)	511	1,611(RIS)/ 1,618(プラセボ)	メタアナリシス (海外, 連日5 mg, 1~3年)	すべての骨折: 相対リスク0.58 臨床骨折: 0.54 非椎体骨折: 0.59 椎体形態骨折: 0.54	I

④ ミノドロロン酸

CQ 薬物の特徴は

ミノドロロン酸(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点が特筆される^{468,513)}。

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²⁴⁾、MINの国内治験では、骨粗鬆症患者を対象にわが国で初めてプラセボを対照とした二重盲検比較試験が実施された。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予防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の連日投与製剤発売以降、疼痛の改善効果や、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増加効果などの臨床成績が報告されている。さらに、2011年9月には、わが国初の4週に1回服用する間欠投与製剤も発売となっている。

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第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週間投与により骨密度の上昇効果が認められた⁵¹⁴⁾。引き続き行われた第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 1mg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⁵¹⁵⁾。その結果、MIN投与によって腰椎平均骨密度が1年間で5.9%、大腿骨total骨密度が3.5%と、いずれも有意に上昇し、アレンドロネート群との非劣性が確認された(レベルII)。さらに、704例の骨粗鬆症患者を対象に実施したプラセボ対照二重盲検比較試験での骨密度推移を、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 1mg連日投与群では2年間で腰椎平均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

有意な骨密度上昇がみられた⁵¹⁶⁾。また、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)⁵¹⁷⁾。

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 1mg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)⁵¹⁸⁾。

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て骨折抑制効果が証明されたビスホスホネートである。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¹⁵²⁾。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 1mg連日投与群では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になる。また、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様であった⁵¹⁶⁾。

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・大腿骨近位部骨折予防効果を主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。2011年より、A-TOP研究会によるJOINT-04研究が進行中であり、その結果が待たれる。

CQ QOLに対する効果はあるか

わが国では疼痛改善効果について、日本人を対象として実施された2つの臨床研究が報告されている。骨粗鬆症または変形性脊椎症、変形性関節症のため腰背

【エビデンステーブル】

表45 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	成績	エビデンス レベル
骨密度	514	(299/53)	RCT(国内0.5～1.5mg/日, 36週間)	腰椎 5.65～6.42%上昇 (対照：0.72%上昇)	II
	515	(125/135)	RCT(国内, MIN 1mg/日, ALN 5mg/日, 1年間)	腰椎 MIN：5.86%, ALN：6.29% 上昇 大腿骨近位部 MIN：3.47, ALN： 3.27% 上昇	II
	516	75歳未満：(214/214) 75歳以上：(129/117)	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
骨折 (椎体)	152	(359/345)	RCT(国内, MIN 1mg/日, 2年間)	リスク59%低下	II
	516	75歳未満(214/214) 75歳以上(129/117)	RCT(国内, MIN 1mg/日, 2年間)	75歳未満 リスク59%低下 75歳以上 リスク59%低下	II

部痛, 膝関節痛を訴える22例を対象にした臨床研究では, 8週間のMIN 1mg連日投与により自覚症状のvisual rating scaleおよび通電計による評価で疼痛が有意に改善した(レベルV)⁵¹⁹⁾。また, 腰背部痛を有する骨粗鬆症患者91例を対象にした臨床研究では, 24週間のMIN 1mg連日投与により腰背部痛の自覚症状, visual analog scale(VAS)値の改善が得られた(レベルV)⁵²⁰⁾。

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の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。現在, MINによるQOL改善効果を評価する大規模臨床試験が進行中であり, その結果が待たれるところである。

評価と推奨

骨密度：上昇効果が示されている(グレードA)。

椎体骨折：抑制効果が示されている(グレードA)。

非椎体骨折：抑制するとの報告はない(グレードC)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない(グレードC)。

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) に属する初めての骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェン (RLX) は、エストロゲン受容体 (ER) にエストロゲンとほぼ同等の親和性で結合し、ER の C 端側ヘリックス 12 にエストロゲンと異なる構造変化を起こさせることで組織選択的な薬理作用を発現する。その結果、乳房や子宮ではエストロゲン様作用を発現しないが、骨などに対してはエストロゲン様作用を発揮する⁵²¹⁾。海外の大規模 RCT (MORE) の結果から、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が、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 3 年間の製造販売後調査における VTE の発現率は、0.2% であった⁵²⁷⁾。

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、投与期間を通じて維持された^{523,524)}。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⁵²⁵⁾。国内の 3 年間の製造販売後調査においても一貫した腰椎骨密度の上昇が示されている⁵²⁷⁾。

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⁵²⁹⁾、4 年目の新規椎体骨折抑制効果は 3 年目までとほとんど変わらなかった⁵²⁴⁾。臨床椎体骨折発生率も 3 年間で 60% 低下した^{523,528)}。また、骨量減少例 (NHANES III の大腿骨骨密度を参照値として MORE 試験集団から抽出) に対する有意な椎体骨折抑制効果⁵³⁰⁾ も示されている。さらに、骨粗鬆症の有無にかかわらず、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、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⁵³¹⁾。

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、既存椎体骨折の重症度が高いほど非椎体骨折が多いことが明らかとなり、重症椎体骨折を有する症例を対象に追加解析を行った結果、RLX の有意な非椎体骨折抑制効果を認めた⁵³³⁾。米国 2 州のメディケア受給者で、65 歳以上の患者 43,135 例を対象とした観察研究では、RLX 群とアレンドロネート、リセドロネート群の非椎体骨折発生率に相違はほとんどみられなかった⁵³⁴⁾。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との統合解析でも、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⁵³²⁾。加えて国内で実施した 3 年間の製造販売後調査における全臨床骨折の発生率は 1.2% と低値に留まっていた⁵²⁷⁾。

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、特に高代謝回転によると考えられる全身的な骨痛が、RLX の骨代謝回転抑制効果により、67.6% もの相対的減少を示した⁵³⁵⁾。また、わが国で、閉経後骨粗鬆症患者 536 例を対象に QOL に及ぼす影響を検討した観察研究で、JOQOL スコアは娯楽・社会的活動、姿勢・体型を除くすべてのドメインおよび総合点で有意な改善を認めた。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。VAS でも、投与 8 週時、24 週時とも投与開始前と比較し有意に改善し、30% を超える症例で 2.0 cm/10 cm 以上の改善が認められた⁵³⁶⁾。さらに、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 MORE 試験、CORE 試験、RUTH 試験の統合解析で示されている⁵³⁷⁾。

評価と推奨

骨密度：上昇効果がある (グレード A)。

[エビデンステーブル]

表46 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	試験デザイン	成績	エビデンスレベル
骨密度	522	10,199	メタアナリシス(30mg, 60mg, 120mg, 150mg: 1~3年)	平均変化率のプラセボとの差(%) 腰椎2.51 (95% CI 2.21~2.82) 大腿骨2.11 (95% CI 1.68~2.53)	I
	523, 524	7,705	RCT(海外, 60mg, 120mg, 3年, 4年)	平均変化率のプラセボとの差(%) 3年後: 腰椎2.6~2.7, 大腿骨2.1~2.4 4年後: 腰椎2.5~2.6, 大腿骨2.1~2.3	II
	525	386	RCT(海外, 60mgMORE試験から継続して4年)	平均変化率のプラセボとの差(%) 腰椎2.2, 大腿骨3.0	II
	526	284	RCT(国内, 60mg, 120mg, 1年)	平均変化率のプラセボとの差(%) 1年後: 腰椎2.9~3.5	II
骨折	528	8,282	メタアナリシス(30mg, 60mg, 120mg, 150mg: 1~3年)	プラセボに対するRR (95% CI) 60mg 0.60 (0.49~0.74), 120mg/150mg 0.51 (0.41~0.64)	I
	523, 524, 530	7,705	RCT(海外, 60mg, 120mg, 3年, 4年)	プラセボに対するRR (95% CI) 3年間(椎体) 既存無: 60mg 0.5 (0.3~0.7), 120mg 0.6 (0.4~0.9) 既存有: 60mg 0.7 (0.6~0.9), 120mg 0.6 (0.4~0.9) 4年間(椎体) 既存無: 60mg 0.52 (0.35~0.78), 120mg 0.61 (0.42~0.90) 既存有: 60mg 0.65 (0.52~0.81), 120mg 0.54 (0.34~0.69) 骨量減少例(60mg, 3年間, 椎体): 0.53 (0.32~0.88) 臨床椎体骨折: 0.25 (0.04~0.63)	II
	531	10,101	RCT(海外, 60mg, 中央値5.6年)	プラセボに対するHR (95% CI) 臨床椎体骨折: 60mg 0.65 (0.47~0.89)	II
QOL/ その他	535	3,299	多施設共同前向きコホート観察研究(海外, 60mg, 6ヵ月)	6ヵ月後の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
	536	536	多施設共同前向きコホート観察研究(国内, 60mg, 6ヵ月)	JOQOL2000: 総合点変化量の有意な改善(平均値±SD: 4.8±11.8, $p < 0.001$)	IV
	537	15,234	メタアナリシス	プラセボに対するHR(95% CI) あらゆる原因による死亡: 0.90 (0.80~1.00): $p = 0.05$	I

椎体骨折: 抑制する(グレードA)。
非椎体骨折: 抑制するとの報告がある(グレードB)。

大腿骨近位部骨折: 抑制するとの報告はない(グレードC)。

② バゼドキシフェン

CQ 薬物の特徴は

バゼドキシフェン(BZA)は、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)に属する化合物である。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が、乳房組織および子宮内膜組織に対しては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^{538~541)}。

海外では閉経後骨粗鬆症患者($n = 7,492$)を対象にBZA 20 mgの3年間投与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⁵⁴²⁾。なお、当該試験では投与期間を5年まで延長し、長期の安全性と効果の持続性が確認された^{543,544)}。

国内においては、閉経後骨粗鬆症患者($n = 423$)を対象にBZA 20 mgの2年間投与による腰椎(L₁~L₄)骨密度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⁵⁴⁵⁾。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

海外第Ⅲ相試験において、腰椎骨密度(L₁~L₄)は6ヵ月後に有意な上昇が認められ、3年後まで持続した($p < 0.001$)。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($p < 0.001$)⁵⁴²⁾。

国内第Ⅱ相試験では腰椎骨密度(L₁~L₄およびL₂~L₄)は、24週後に有意な上昇が認められ、2年後まで持続した($p < 0.001$)。また、大腿骨骨密度に関しても有意な増加が認められた($p < 0.001$)⁵⁴⁵⁾。

CQ 骨折抑制効果はあるか

骨折予防効果(椎体)

海外第Ⅲ相試験において、プラセボと比較して新規椎体骨折発生率の有意な低下が認められた。また、その相対リスク低下率は42%であった⁵⁴²⁾。この新規椎

体骨折発生率の有意な低下は5年間の継続投与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⁵⁴⁴⁾。

骨折予防効果(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は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(大腿骨頸部骨密度のTスコアが-3以下、または投与前に1ヵ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)の追加解析において、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投与群で非椎体骨折発生率の有意な低下が確認された($p = 0.02$, $p = 0.05$)。また、その相対リスク低下率はそれぞれ50%および44%であった⁵⁴²⁾。

骨折予防効果(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年以内の骨折発生確率」を要因とした追加解析において、骨折発生リスクが高い患者ほど、BZAの治療効果がより高い傾向が示唆された。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が有意に抑制された。さらに骨折発生確率が16%以上の患者では、BZA投与により、すべての臨床的骨折(痛みなどの症状を伴う椎体骨折とすべての非椎体骨折を含む)が有意に抑制された⁵⁴⁶⁾。

骨代謝マーカー

海外第Ⅲ相試験および国内第Ⅱ相試験において、BZA 20mgの投与により、骨吸収および骨形成マーカーはプラセボ投与群と比較し、有意に低下した^{542,545)}。

評価と推奨

骨密度：上昇効果がある(グレードA)。

椎体骨折：抑制する(グレードA)。

非椎体骨折：骨折リスクの高いサブグループでの追加解析において、非椎体骨折を抑制する効果が確認された(グレードB)。

[エビデンステーブル]

表47 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	試験デザイン	成績	エビデンスレベル
骨密度	542	7,492 (BZA3,758/ RLX1,849/プラ セボ1,885)	RCT BZA 20 mg および 40 mg を 3 年間投与	3年後における投与前値からのBMD変化率 (%) 腰椎(L ₁ ~L ₄): 平均±SE BZA 20mg: 2.21±0.16 プラセボ: 0.88±0.16	II
	545	423 (283/140)	国内第II相試験 BZA 20 mg および 40 mg の 2 年間投与	2年後における投与前値からのBMD変化率 (%) 腰椎(L ₁ ~L ₄): 平均(95% CI) BZA 20 mg: 2.43(1.75~3.12) プラセボ: -0.65(-1.35-0.05)	II
骨折	542	7,492 (BZA3,758/ RLX1,849/プラ セボ1,885)	RCT	3年後の新規椎体骨折(T ₄ ~L ₄)の発生率 およびプラセボに対する相対的リスク低下率 (HR; 95% CI) BZA 20 mg: 2.3%, 42% (0.58; 0.38~0.89) プラセボ: 4.1%	II
	545	423 (283/140)	国内第II相試験	2年後の新規椎体骨折(T ₄ ~L ₄)の発生率 BZA 20mg(n=5): 3.8% プラセボ(n=6): 4.7%	II

大腿骨近位部骨折:抑制するとの報告はない(グレードC)。

(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⁵⁴⁷⁾、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、主に中枢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。こ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、その剤形でも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。

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(このうち1つは二重盲検下での試験)が4件^{444,548,549,551)}(レベルⅡ)報告されている。このうちの2件^{549,551)}とCCT⁵⁵²⁾、ケースシリーズ⁵⁵³⁾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^{444,548)}、第二中手骨⁵⁴⁸⁾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RCT⁵⁵⁰⁾で腰椎骨密度の上昇が認められた。

単独投与に比べ、活性型ビタミンD₃薬と併用した

ほう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)⁵⁵⁰⁾、エルカトニンのCCT(レベルⅢ)⁵⁵²⁾、エストロゲンと併用したほうが骨密度増加が大きいとするエルカトニンのRCT(レベルⅡ)⁵⁵¹⁾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RCT⁴⁴⁴⁾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100 IU/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^{554,555)}。

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。また、エルカトニン(20単位週1回投与)の骨折抑制効果の検証については、現在、日本人骨粗鬆症患者を対象とした臨床試験が実施中である。

CQ QOLに対する効果はあるか

カルシトニン薬には鎮痛作用があり、二重盲検下のRCT³⁴⁴⁾で、エルカトニンが対照(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。椎体骨折により生じた疼痛に対する鎮痛効果に関するシステマティックレビュー(レベルⅠ)³⁴⁷⁾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⁵⁵⁶⁾。さらに活性型ビタミンD₃薬と比較して、有意

[エビデンステーブル]

表48 カルシトニン薬のおもな多施設臨床試験結果のまとめ

効果	文献	例数 (試験薬/対照薬)	試験デザイン	成績	エビデンス レベル
骨密度	444	(66/66)	RCT(国内, 筋注20 IU/週, 2年間)	橈骨 1.6%上昇	II
	550	(49/52)	RCT(国内, 筋注10 IU/週, 2年間)	腰椎 2.21%上昇	V
	551	(19/15)	RCT(国内, 筋注20 IU/週, 2年間)	腰椎 1%上昇	III
	549	(67/60)	RCT(国内, 筋注20 IU/週, 24週間)	腰椎 1.87%	II
	548	(115/116)	RCT(国内, 筋注20 IU/週, 26週間)	橈骨 0.25~6.27%上昇 中手骨 2.59~2.78%上昇 腰椎QCT -4.01%(減少)	II
骨折 (椎体)	444	(66/66)	RCT(国内, 筋注20 IU/週, 2年間)	59%リスク低下	II
	555	(36/36)	RCT(海外, 筋注100 IU/日, 10日/月, 2年間)	85%リスク低下	II
	554	(32/28)	RCT(海外, 筋注100 IU/日, 10日/月, 2年間)	80%リスク低下	II
その他 (疼痛)	344	(115/115)	RCT(国内, 筋注10 IUまたは2.5IUを週2回, 4週間)	有効率: 10 IU群67.6%, 2.5 IU群48.6%	II
	347	5 RCT, 246例	システマティックレビュー(海外)	椎体骨折後1~4週で鎮痛効果がある	I
	547	(20/16)	RCT(国内, 筋注20 IUを週1回, 5週間)	VASの評価で動作時痛が軽減	II
	556	(44/42)	RCT(国内, 筋注20 IUを週1回, 3週間)	VASの評価で起居動作痛が軽減	II

な下肢痛改善が認められている⁵⁵⁷⁾。

カルシトニン薬の鎮痛効果は治療例のQOL改善に寄与する。QOLに関して、SF-36を用いたRCT(レベルⅢ)が行われ、3ヵ月目で対照との間にRE, GHのカテゴリーで有意な差が確認されており⁵⁵⁸⁾、骨粗鬆症患者の大腿骨頸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ヵ月目までの評価において、対照との間に鎮痛・ADLに有意な差が認められている⁵⁵⁹⁾。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⁵⁶⁰⁾。したがって、疼痛改善効果, QOL改善効果に関して推奨(グレードA)される。

評価と推奨

現在、カルシトニン薬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(グレードA)。また、エルカトニン(20単位週1回投与)の骨折予防効果については、現在国内試験にて検証中であるが、一般臨床の成績などから以下のように評価される。

骨密度: 上昇効果がある(グレードB)。

椎体骨折: 抑制効果が示されている(グレードB)。

非椎体骨折: 抑制するとの報告はない(グレードC)。

大腿骨近位部骨折: 抑制するとの報告はない(グレードC)。

(9) テリパラチド(遺伝子組換え)

CQ 薬物の特徴は

副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)とその誘導体は、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。薬物としてはヒトPTH(1-34)(テリパラチド)、ヒトPTH(1-84)の2種類があり、わが国ではテリパラチドが認可されている。連日自己注射用製剤で医師、看護師などによる外来指導が必要である。また、他の骨粗鬆治療薬に比べて費用が割高ではあるが、得られる効果は大きい。

副甲状腺機能亢進症などで血中のPTH濃度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、PTHを間欠的に投与すると骨吸収抑制薬と異なり、骨形成の際に産生されるI型コラーゲンの産物であるP1NPが特異的に上昇し、リモデリングの促進とともに骨組織量は増加する。詳細なメカニズムは不明であるが、海綿骨量⁵⁶¹⁾、皮質骨幅⁵⁶²⁾とも増加する⁵⁶³⁾。皮質骨外径も拡大する^{563,564)}。

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¹⁴⁸⁾。有害事象の主なものとしては、眩暈9%、下肢痙攣3%があり、これらはプラセボ群の6%、1%に比べて有意に多い。本薬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制限されている。連日自己注射用製剤は、国内外のプラセボ対照比較試験^{148,565)}にもとづき、投与期間が24ヵ月となっている。中断したのち再投与する場合には、投与日数の合計が24ヵ月を超えないようにしなければならない。また、24ヵ月治療終了後は、適切な骨吸収抑制薬を使用して、骨強度の維持に努める必要がある。原発性の悪性骨腫瘍や転位性骨腫瘍、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、骨パジェット病、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には禁忌である。

CQ 骨密度に対する効果はあるか

骨密度上昇効果は腰椎、大腿骨近位部とも認められる。24ヵ月の使用で、腰椎骨密度は約13%上昇する^{148,565)}。大腿骨頸部の骨密度上昇は5%程度である。テリパラチドと経口ビスホスホネートの併用は推奨されていない。

橈骨の骨密度は1~2%低下するが^{148,566)}、橈骨の骨折発生率はプラセボ群に対し、ほぼ50%に低下する¹⁴⁸⁾。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測定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ヵ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が、骨形成マーカー(P1NP)の上昇は12ヵ月後の骨密度上昇を予測させるという報告がある⁵⁶⁸⁾。

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抑制効果が発揮されている¹⁴⁸⁾。テリパラチド20 μ g群ではプラセボ群に対して、平均19ヵ月の観察で、椎体骨折の発生率は65%低下した。SQ2およびSQ3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。非椎体骨折はプラセボ群に比べ53%低下していた。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⁵⁶⁷⁾。その他の臨床試験における骨折データも、テリパラチドの骨折抑制効果を示す傾向では一致している。

CQ QOLに対する効果はあるか

骨折試験の対象1,600例のうち、365例についての平均21ヵ月でのQOLの検討では、テリパラチド群とプラセボ群とで有意差を認めなかった⁵⁶⁹⁾。しかし、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%($p < 0.02$)であった⁵⁷⁰⁾。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³⁴⁹⁾。

[エビデンステーブル]

表49 テリパラチドのおもな多施設臨床試験のまとめ

効果	文献	例数	試験デザイン	成績	エビデンスレベル
骨密度	148	1093/544	プラセボ対照RCT(海外, 20, 40 μ g, 21 ヶ月)	腰椎9.7, 3.7%増加, 大腿骨頸部2.9, 5.2%増加	II
	571	73/73	アレンドロネート対照RCT(海外, 40 μ g, 14 ヶ月)	腰椎12.2%増加(対照5.6%増加)	II
	572	101/101	アレンドロネート対照RCT(海外, 20 μ g, 18 ヶ月)	腰椎10.3%増加(対照5.5%増加)	II
	573	116/38	プラセボ対照RCT(国内, 10, 20, 40 μ g, 6 ヶ月)	腰椎6.1, 6.5, 12.1%増加, 大腿骨頸部1.2, 1.0, 3.6%増加 TPTD20 μ g: 腰椎6.40%, 大腿骨頸部1.83%	II
	565	137/70	プラセボ対照RCT(国内, 20 μ g, 12 ヶ月)	腰椎9.8%増加, 大腿骨頸部2.2%増加	II
	566	290/147	男性骨粗鬆症, プラセボ対照RCT(海外, 20, 40 μ g, 12 ヶ月)	腰椎5.9, 9.0%増加, 大腿骨頸部1.5, 2.9%増加	II
	574	214/214	ステロイド性骨粗鬆症, アレンドロネート対照RCT(海外, 20 μ g, 3年)	腰椎11.0%増加(対照5.3%増加), 大腿骨頸部5.2%増加(対照2.7%増加)	II
骨折	148	1093/544	プラセボ対照RCT(海外, 20, 40 μ g, 21 ヶ月)	椎体骨折リスク65%, 69%低下, 非椎体骨折リスク53%, 54%低下	II
	571	73/73	アレンドロネート対照RCT(海外, 40 μ g, 14 ヶ月)	非椎体骨折発生率4.1%(対照13.7%) $p=0.042$	II
	565	137/70	プラセボ対照RCT(国内, 20 μ g, 12 ヶ月)	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
	566	290/147	男性骨粗鬆症, プラセボ対照RCT(海外, 20, 40 μ g, 12 ヶ月)	椎体骨折発生率5.4%, 6.0%(対照11.7%)	II
	574	214/214	ステロイド性骨粗鬆症, アレンドロネート対照RCT(海外, 20 μ g, 3年)	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)	349	1128/681	メタアナリシス(海外, 20 μ g, 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

評価と推奨

骨密度：上昇効果がある(グレードA)。

椎体骨折：抑制する(グレードA)。

非椎体骨折：抑制する(グレードA)。

大腿骨近位部骨折：抑制するとの報告はない(グレードC)。

テリパラチドはいわゆる第一選択薬(ファーストライン)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勧められる。

V 骨粗鬆症の治療

D. 骨粗鬆症の薬物治療 b. 各薬物の特徴とエビデンス

(10) 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^{575,576)}されている。雌性ラットを用いた研究⁵⁷⁶⁾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^{577~579)}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⁵⁸⁰⁾により、閉経後骨粗鬆症において中手骨骨量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1g/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^{577~579,581,582)}。骨折抑制効果に関しても脊椎圧迫骨折を減少させたとい

う報告があるが⁵⁷⁸⁾、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量減少や椎体骨折に対する予防効果はなく、骨代謝マーカーにも影響しなかったという(表50)⁵⁸³⁾。

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

骨粗鬆症では副腎性アンドロゲン値の低下^{584~586)}がみられ、この副腎性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⁵⁸⁷⁾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⁵⁸⁸⁾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⁵⁸⁸⁾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⁵⁸⁹⁾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⁵⁹⁰⁾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、使用にあつ

[エビデンステーブル]

表50 イプリフラボンのおもな多施設二重盲検試験成績のまとめ

効果	文献	例数 (試験薬/対照薬)	成績	エビデンス レベル
骨密度	580	195/201	中手骨骨量増加	II
	577	95/99	腰椎骨量増加	II
	577	80/75	前腕骨骨量増加	II
	581	41/50	腰椎骨量増加	II
	582	66/60	前腕骨骨量増加	II
骨密度・ 椎体骨折	578	41/43	前腕骨骨量増加、椎体骨折減少	II
	583	234/240	腰椎骨、大腿骨、橈骨の骨量増加効果なし、 椎体骨折予防効果なし	II

[エビデンステーブル]

表51 蛋白同化ホルモン薬のおもな多施設二重盲検試験成績のまとめ

効果	文献	例数(試験薬/対照薬)	成績	エビデンス レベル
骨密度	594	44(ナンドロロン5mg筋注)/44(ビタミンD ₃)	前腕骨骨密度増加	III

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。

わが国では報告例はないが、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ると欧米から報告^{591,592)}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⁵⁹³⁾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⁵⁹⁴⁾という報告がある(表51)。

いずれの薬剤も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する使用頻度は高くないと思われるが、極端な低骨密度で筋力の低下した例には試してもよいかもしれない。

(11) 薬物の併用療法

はじめに

骨粗鬆症は多因子により発症する疾患であることから、薬物治療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であり、実臨床でも使用されることが多い。しかしながら現時点で併用療法に関するレベルの高いエビデンスは皆無である。2008年の米国(NOF)ガイドラインでは併用療法について、骨折リスクのデータがない現況では費用対効果、副作用などを考えながら慎重に行うべきであるとコメントしている⁵⁹⁵⁾。2010年のカナダの骨粗鬆症治療ガイドラインでは、骨折予防のために複数の骨吸収抑制薬を併用しないように推奨している⁵⁹⁶⁾。ビスホスホネート薬とSERMや女性ホルモン薬などの同じ骨吸収抑制作用のある薬物を組み合わせるのは作用機序が重複することから理論的とは言い難い。併用療法の有効性を検証するには、併用療法が、①単独よりも骨折抑制効果が強いこと^{597,598)}、②安全性に問題がないこと⁵⁹⁹⁾、③患者のQOLがよりよい状態に維持されること、④サロゲートマーカー(骨密度あるいは骨代謝マーカー)がよりよい方向に推移すること、⑤医療経済的にみて過剰医療にならないこと^{597,598)}、⑥併用により一方の薬物効果が相殺されることがないこと⁶⁰⁰⁾、などの要件を満たさなければならない。特に①、③、⑤を検証するには多くの症例を対象としたランダム化した大規模な臨床研究が必要となる。2009年に日本骨粗鬆症学会A-TOP(Adequate Treatment of Osteoporosis)研究会は、上記の条件を満たす初の併用療法の検証となる、アレンドロネート(以下、ALN)と活性型ビタミンD₃薬(以下、活性型VD₃)併用の臨床研究結果を報告している³⁷⁸⁾。

CQ 骨密度上昇効果が証明されているのは

骨粗鬆症あるいは骨量減少と診断された50歳代の閉経後女性202例で、カルシトニンあるいは活性型VD₃の単独治療と併用治療を2年間で比較した研究では、腰椎骨密度の変化が併用群では+4.5%、カルシトニン単独群で+2.21%、活性型VD₃単独群で+1.04%、

対照群では-3.61%であったと報告している⁵⁵⁰⁾。

既存椎体骨折があり低骨密度(Tスコア-3以下)の、平均66歳の骨粗鬆症と診断された患者を対象に行ったAlfacalcidol Alendronate Combined Trial(AAC Trial)では、2年間の腰椎骨密度の変化は活性型VD₃群($n=30$)が+3.0%、天然型ビタミンD+ALN併用群($n=30$)では+5.4%に対して、活性型VD₃+ALN群($n=30$)では+9.6%で、ALNとの併用では天然型ビタミンDより活性型VD₃の方が骨密度上昇効果が大きいと報告している³⁵²⁾。平均年齢70歳で低骨密度を有する閉経後女性238例を対象に、PTH(1-84)とALNの単独療法と併用療法を1年間で比較した研究では、それぞれの単独治療群と併用治療群で腰椎、大腿骨頸部の骨密度はいずれも上昇したものの有意差はなく、骨吸収抑制薬であるALNの併用によりPTH(1-84)の骨形成作用の低下が危惧されると報告している⁶⁰¹⁾。女性ホルモン薬治療(HRT)を行っている骨粗鬆症患者52例を対象に、そのままHRT単独治療を継続する群とHRT+テリパラチド(PTH)併用治療を行う群で比較した3年間のRCTでは、HRT+PTH併用治療群の腰椎、大腿骨骨密度はHRT単独治療群より有意に高くなっていったと報告している⁵⁹⁹⁾。

CQ 骨折抑制効果が証明されているのは

AAC Trialでは2年間の脆弱性骨折の発生が、活性型VD₃群では9、天然型ビタミンD+ALN併用群では10に対して、活性型VD₃+ALN群では2であったが、統計学的有意差はなかった³⁵²⁾。HRT治療をしている骨粗鬆症患者にそのままHRT単独治療を継続する群とHRT+PTH併用治療を行う群を比較した前述の研究⁵⁹⁹⁾では、HRT+PTH併用治療群の新規椎体骨折の発生はHRT単独群より有意に低下した。2009年にはわが国で初めてALNと活性型VD₃の併用効果を検証したRCT(A-TOP JOINT-02)の結果が報告された³⁷⁸⁾。平均年齢76.6歳で半数以上が既存椎体骨折を有する閉経後女性骨粗鬆症患者2,164例を対象に、ALN単独治療あるいはALN+活性型VD₃併用治療を2

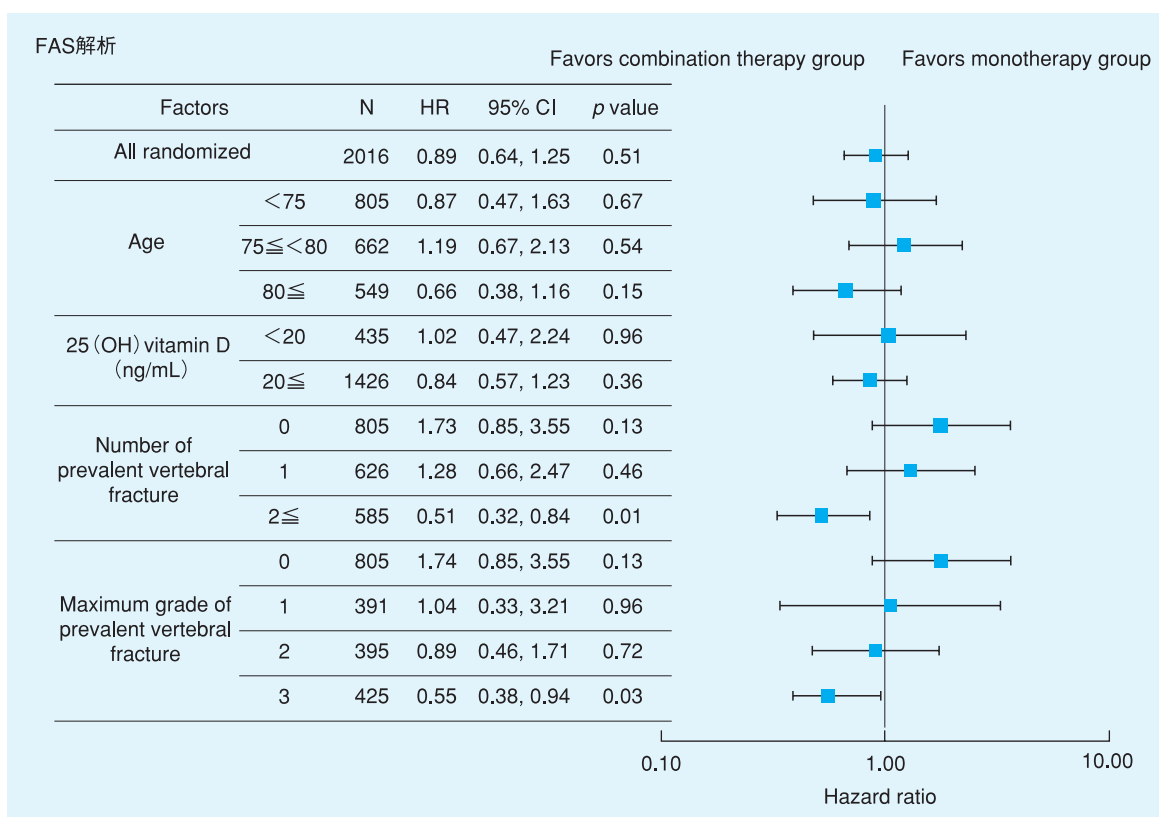


図26 アレンドロネートと活性型VD₃の併用効果(A-TOP JOINT-02)

年間行い、2年間で新規椎体骨折の発生数はALN単独治療群とALN＋活性型VD₃併用群で有意差はなかったものの、治療開始後の最初の6ヵ月の新規椎体骨折の発生数はALN＋活性型VD₃併用治療群がALN単独治療群より有意に低下していた(ハザード比0.53)³⁷⁸⁾。さらにサブ解析では、2個以上の既存椎体骨折を有する群とSQグレード3の既存椎体骨折を有する群では、ALN＋活性型VD₃併用治療群の新規椎体骨折のハザード比がそれぞれ0.51, 0.55で、単独群より有意に低下していた(図26)。さらに特筆すべきことは、ALN＋活性型VD₃の併用により、非椎体骨折(荷重骨)の発生が有意に抑制されたことである。

CQ どのような症例に併用療法を行うべきか

70歳代のALN投与患者449例を対象とする2年間の

コホート研究では、ALNで骨密度が上昇しなかったnon-responder 159例(-0.55%/y)にビタミンD 1000 IUを処方したところ、骨密度が+2.19%上昇したと報告している⁶⁰²⁾。A-TOP JOINT-02のサブ解析では、椎体骨折が複数ある場合やグレード3の椎体骨折を有する骨折リスクの高い骨粗鬆症患者群で、ALNと活性型VD₃の併用により椎体骨折の発生が抑制されたと報告している。

評価と推奨

現段階で推奨される薬物の併用として、椎体骨折が複数ある場合やグレード3の椎体骨折を有する骨折リスクの高い骨粗鬆症患者では、新規椎体骨折および荷重骨骨折の予防にALNと活性型VD₃の併用が推奨される(グレードB)。

c. 骨粗鬆症治療薬選択の考え方

CQ 薬物選択に際し、知っておくべき骨粗鬆症の病態と病期

あらゆる生活習慣病がそうであるように骨粗鬆症もまた、決して単一の疾患ではなく、その発病病理(病態)は多様である。骨折は骨粗鬆症という疾患の最終臨床像といってもよいが、これにも病期があり、骨折部位が年代(病期)により異なる。したがって、骨粗鬆症の病態と病期を知ることは、その成り立ちを理解し、患者の病期がどの程度進行しているかを理解することである。これらに関する洞察がなければ、正しい薬物選択の判断が下せないことになる。

骨粗鬆症の治療薬の選択方法を考える前に、病態と病期の考え方の歴史の変遷を概説しておく。骨粗鬆症が初めて疾患単位として考えられたのは第二次世界大戦直後のことで、Albright⁶⁰³⁾が閉経後骨粗鬆症というモデルを提唱したことに始まる。この当時から閉経、すなわち女性ホルモンの低下が重要な発症要因として考えられていた。続いて、1973年にNordinが性腺機能の低下以外の要因としてカルシウム摂取不足、または腸よりのカルシウム吸収不足により骨形成能が低下した状態が骨粗鬆症には存在することを提唱した⁶⁰⁴⁾。

1986年にRiggsとMeltonは骨粗鬆症にはI型とII型があり、I型は閉経期女性に多く発症し、女性ホルモン不足と椎体骨折、高代謝回転を特徴とするとした。一方、II型は老年期の男女に発症し、主因はカルシウム欠乏と骨形成の低下であり、大腿骨近位部骨折を特徴とするとした。このI型とII型は全く異なった臨床像を示し、骨粗鬆症には2種類の病態が存在すると提案した⁶⁰⁵⁾。この提案はAlbrightのモデルとNordinのモデルを統合した新しいモデルとして多くの文献に引用された。

しかし、1997年のFujiwaraらによる日本人の前向き骨折発生調査の報告は、RiggsとMeltonのモデルの改変をせまるきっかけとなった²²⁸⁾。すなわち、椎体骨折の存在は次なる大腿骨近位部骨折の発生の大きな危険因子となることを明確に示した。つまり、RiggsとMeltonの仮説のように異なった2つの病態が存在する

のではなく、同一個人のなかで時間経過とともに骨折部位が異なることが示されたわけである。同様の報告がいくつもなされ^{606,607)}、Melton自らも同様のデータを報告し⁶⁰⁸⁾、実質的に彼らのモデルを放棄したため、Fujiwaraらのモデルが最も現実的なモデルとして現在まで継承されている。

Kanisら¹¹⁷⁾およびFujiwaraら¹⁸⁾は、さらに同じ骨密度でも加齢とともに骨折の確率が高まることを示したが、この報告は骨密度という骨折危険因子が時間経過とともに何らかの要因で修飾されることを示している(図27)¹¹⁷⁾。したがって、なぜ加齢とともに骨密度の骨折に対する寄与率が異なるのかについて関心が集まるようになった。ここまでの過程で明らかになった骨折危険因子の代表的なものは、加齢、骨密度、既存骨折であり、これらは疫学集団であれ臨床集団であれ、人種を超えて骨折の危険因子として抽出される。

2000年代に入った直後にNIHコンセンサス会議で骨粗鬆症の定義が大きく改訂された²⁶⁾。ここで新しく骨質なる概念が提唱され、この概念は骨の構造と基質の力学特性により規定されたものである。つまり骨粗鬆症は、骨密度(骨量)または骨質の両者もしくはどちらかの低下により骨強度が低下している状態と定義された。ここで骨質とは骨構造、および骨基質により構成され、前者については主として三次元的な画像解析により評価され、骨の基質については生化学的アプローチがなされているが推奨されるほどのエビデンスを構築しているものは少ない。

以上をまとめると、骨粗鬆症の病態の本質は骨密度の低下と骨質の劣化の総和としての骨強度の低下であり、その低下に寄与する因子は、どのような集団、個人であっても共通してみられる共通因子と、患者個々の疾患に伴って発生する個別の因子とがある。前者は加齢、低骨密度および既存骨折の3つである。一方、高齢者や疾患集団では栄養因子の関与、骨質劣化要因、骨折を惹起する薬物、運動機能の低下などの複雑な因子群が関わってくる。これらの因子群は集団の選択法により骨折危険因子としての重み付けが異なってくる

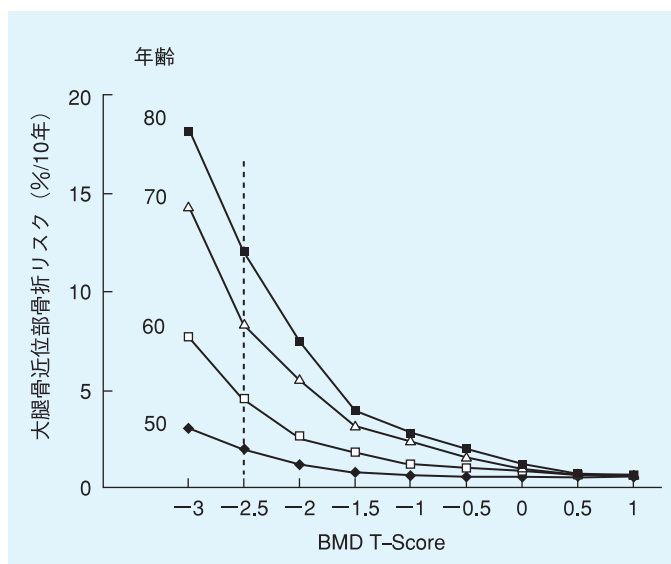


図27 骨密度が同一でも加齢とともに骨折率が高まる

ので、一つ一つの要因を一般化する骨折危険因子として位置づけることは大変にむずかしい。

【CQ】骨折リスク評価にはどのような検査が必要か

病態、病期に関する考え方から、骨粗鬆症診療にあたっては、まず共通骨折リスクを評価し、ついで個々の患者が持つ個別のリスクを評価する。

共通骨折リスク評価で重要なのは骨密度の測定と椎体骨折の有無の検索である。骨密度はどのような骨部位でも骨折のリスクの評価に用いるが、一般的には腰椎骨密度は脊椎の、大腿骨頸部骨密度は大腿骨近位部の、前腕骨骨密度は前腕骨遠位端のそれぞれ骨折リスクの評価に適するとされている。これらの骨折部位のなかでも頻度、QOLの障害度からみて重要なのは脊椎と大腿骨近位部であるので、腰椎や大腿骨頸部の骨密度の測定がのぞましい。脊椎に既存骨折があるか否かは骨折リスク評価にとって重要であり、必ず胸椎、腰椎の2方向エックス線撮影を行っておく必要がある。

共通骨折リスク評価に続いて、個別のリスク評価がなされるべきである。ここではまず鑑別診断用に血清カルシウムとリンの測定が必須であり、ついで骨代謝マーカーの測定を行う⁶⁰⁹⁾。骨代謝マーカーの種類と異常値および鑑別診断に必要な項目については別項を参照されたい。骨質マーカーとして、最近ではペントシジンやホモシステインの評価も行われているが、いまだに研究段階である。患者の栄養状態(牛乳摂取、納

豆摂取)、骨折危険因子となりうる状態(家族歴、胃切除、関節リウマチなど)や薬物(ステロイド薬など)について聴取しておくことも重要である。ucOC(低カルボキシル化オステオカルシン)の測定により、骨におけるビタミンKの不足の有無を評価しうる⁶¹⁰⁾し、ビタミンK不足による骨折リスク評価も可能である^{461,611~614)}。この測定についてはエビデンスレベルも高く、推奨できる。

【CQ】病態に対応した薬物選択指針は

MacLeanらのシステマティックレビューによれば、椎体骨折、非椎体骨折、および大腿骨近位部骨折のそれぞれのリスクが高い例に第一選択薬として使用する薬物は、アレンドロネート、リセドロネートであり、副甲状腺ホルモン薬は前二者の高リスク例に、SERMは椎体骨折の高リスク例に第一選択薬として使用するとされた⁶¹⁵⁾。ミノドロン酸については椎体骨折の高リスク例(第V章 D. b. (6). ④ミノドロン酸の項参照)、エルデカルシトールは椎体骨折高リスク例、非椎体骨折高リスク例などに使用されると考えられるが、この位置付けについては今後ともデータの蓄積が必要である(第V章 D. b. (4)エルデカルシトールの項参照)。ビタミンK₂薬、活性型ビタミンD₃薬については椎体骨折に対する効果が提示されているが、その対象のリスクの程度が正確に評価できないため、エビデンスレベルは低い。

CQ 併用療法に関するエビデンスは

JOINT-02研究においてはアレンドロネート単独と、アレンドロネートと活性型ビタミンD₃薬の併用療法の、骨折発生に対する比較検討が行われ、併用群では高度の椎体骨折を有する群における新規椎体骨折発生と、荷重長管骨骨折の発生が単独群に比べ有意に低下した³⁷⁸⁾。したがって、既存椎体骨折が多数存在する例、グレード3の骨折が存在する例などではアレンドロネートと活性型ビタミンD₃薬の併用は推奨できる。詳細については他項を参照されたい。

CQ 治療開始後の経過はどうなるか

各種の指標を治療開始前に測定し、治療中にもう一度測定することにより、治療方法の妥当性を評価できる。例えば、腰椎骨密度は骨吸収抑制薬やテリパラチドの自己注射により顕著に上昇する。また骨代謝回転を示すマーカーは骨吸収抑制薬の投与により顕著に低下する。ucOCはビタミンK₂薬の投与、またはビスホスホネートの投与で顕著に低下する。これらの所見を提示することは患者の服薬率を向上させることに役立つことが知られている³⁷⁴⁾。もしも、治療中に薬物の効果が骨密度や骨代謝マーカーに期待通りに現れない場合は、コンプライアンスの評価または薬物変更を考慮するきっかけとなる。

VI 続発性骨粗鬆症

A. 総論

CQ 続発性骨粗鬆症とは何か

骨粗鬆症とは「全身の骨強度が低下して骨折しやすくなった状態であり、骨強度は骨密度と骨質により規定される」と定義されている。この定義は、原発性骨粗鬆症のみならず、続発性骨粗鬆症にもあてはまる。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。遺伝子、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。ひるがえって、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、日本骨代謝学会の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。

続発性骨粗鬆症の原因には、表52に記載したような多くの疾患、薬剤さらには栄養障害などがある。疾患では、原発性副甲状腺機能亢進症(B-a項)^{616~619}やクッシング症候群^{172,173}をはじめとする内分泌疾患、関節リウマチ(B-b項)^{620,621}、糖尿病^{622,623}に代表される生活習慣病や慢性腎臓病(CKD)^{631~633}(B-c項)が、薬では糖質コルチコイド(C-a項)¹⁷⁹やワルファリン⁶²⁴などが重要である。栄養学的な視点からは、アル

コール多飲者^{625,626}や胃切除後患者⁶²⁷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(C-b項)^{628~630}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、女性に限らず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53)。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 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。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。

骨折リスク評価の手法のひとつであるFRAX[®]において続発性骨粗鬆症の要因として評価される項目は、ステロイド薬使用、関節リウマチ、(FRAX[®]で規定されている)続発性骨粗鬆症の既往、飲酒および喫煙である。FRAX[®]で規定されている続発性骨粗鬆症の原因としては、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

表52 続発性骨粗鬆症の原因

原発性骨粗鬆症と同様の骨代謝異常をもたらす原因は多彩である。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。

1) 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
2) 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
3) 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
4) 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)
5) 先天性	骨形成不全症, マルファン症候群
6) 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), 肺疾患など

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あげられている。しかしながら、FRAX[®]ではこれらの疾患は骨密度の低下を介して骨折リスクを上昇させるとされている。ステロイド薬、関節リウマチ、飲酒および喫煙は、一般的には骨密度とは独立して(すなわち骨質に影響して)骨折リスクを上昇させるものと考えられている。続発性骨粗鬆症による骨折リスクを原因別に解析した結果からは、1型および2型糖尿病⁶¹⁹⁾や慢性腎臓病(CKD)^{631~633)}において、骨密度とは独立した骨折リスクの上昇が認められている。したがって、少なくとも糖尿病やCKDは骨質劣化をもたらすことによって骨折リスクの上昇をきたすものと考えられる。

CC 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剤の減量ないしは中止である。しかしながら、治癒あるいはコントロールが困難な疾患や、原因薬剤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。骨折リスクは原発性骨粗鬆症と同じとみなしてよいのか、糖質コルチコイド内服に代表されるように、それ以上の骨折リスクがあるのか、その場合には参照すべき指標があるのか、などの点である。

現時点では、糖質コルチコイド治療、関節リウマチ、CKD、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つの要因に関しては、年齢、大腿骨近位部骨折の家族歴、飲酒・喫煙に加えて、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

表53 骨粗鬆症類縁疾患

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列挙する。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。

骨軟化症
多発性骨髄腫
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

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を要する。ただし、実際の診療においては、特に骨密度の定量的評価が困難な場合には、続発性骨粗鬆症のすべて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、原則的には、それぞれの因子は相加的に相対骨折リスクに寄与するとみなすのが妥当であると考えられる。

現時点ではFRAX[®]以外には広義の続発性骨粗鬆症を骨折危険因子として組み入れた骨折リスク評価法は存在しないため、これを最低限の指標として利用するという方策が現実的である。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骨折相対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一つ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をもたらすが、両者の関与の割合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、糖質コルチコイド、飲酒、喫煙、関節リウマチ、糖尿病、CKD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。

a. 副甲状腺機能亢進症

CQ 副甲状腺機能亢進症の概要は^{634,635}

副甲状腺機能亢進症は、副甲状腺ホルモン(PTH)分泌の過剰状態を指す用語である。しかし、原発性と続発性とは、病態がまったく異なる。PTHの最も重要な生理作用は、血中カルシウム(Ca)濃度の維持である。続発性副甲状腺機能亢進症(2HPT)は、ビタミンD欠乏・不足、慢性腎臓病(CKD)など、血液のCa平衡が負に傾く病態に反応して、PTH分泌が生理的に亢進した状態である。2HPTでは、高Ca血症は認められず、原疾患の治療によりPTH分泌過剰は改善する。一方、原発性副甲状腺機能亢進症(1HPT)は、副甲状腺の腺腫や過形成のために、PTHが自律的に分泌される疾患である。高Ca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かぎり改善しない。

PTHは、骨代謝回転を亢進させる作用を有する。したがって、副甲状腺機能亢進症では骨形成と骨吸収の両者が亢進する。骨粗鬆症治療薬としてPTH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るため、骨密度の上昇が認められる。一方、副甲状腺機能亢進症にみられるように、慢性的にPTHの骨作用が亢進すると、骨吸収の亢進が骨形成を上回り、骨密度は低下する。

CKDに伴う2HPTについては、CKD-MBD(CKDに伴うミネラル骨代謝異常)として、種々のガイドラインが存在するので^{636~638}、詳細はそちらに譲るが、一般的にCKDステージ3(eGFR<60mL/min/1.73m²)からPTH分泌は亢進し始める。ビタミンD欠乏・不足に伴う2HPTは、ビタミンDの補充により改善する。その他の病態に伴う続発性副甲状腺機能亢進症は、まれである。

以下、本項では原則として、1HPTについて扱う。前述のように、1HPTは、副甲状腺から自律的にPTHが分泌される疾患である。4つ存在する副甲状腺のうち単一腺腫が原因の90%を占め、過形成と癌腫がまれに認められる。PTH分泌過剰のため、高Ca血症と低P血症を呈する。診断は、高Ca血症が存在するにもかかわらず、

血中intact-PTH濃度が抑制されていないことから容易に行うことができる。1HPTはかつて、腎結石を伴う腎型、線維性骨炎などの骨病変を伴う骨型、高Ca血症のみで症状を伴わない化学型に臨床分類されていたが、日本を含めた先進国で近年新たに診断される1HPTのほとんどが、化学型であり無症候性である。無症候性といっても、高Ca・低P血症に加え、高Ca尿症、骨代謝マーカーの高値、骨密度の低下などは認められる。

CQ 骨折リスクがどれだけ高くなっているか

1HPTの骨折リスクは、部位により異なるが対照群の1.4~3.5倍程度が報告されている^{615,639}。1HPTであっても、骨密度が低いほど、骨折リスクは上昇する。また、術前の骨密度にかかわらず、外科的手術により1HPTが治癒すると、骨折リスクは低減することが知られている⁶⁴⁰。

CQ どのようなときに副甲状腺機能亢進症を疑うか

PTHを測定しないかぎり本症は診断できないが、骨粗鬆症診断時にPTHをルーチンに測定することは推奨されていない。しかし血清Ca、P濃度、腎機能評価は必須であり、尿中Ca排泄評価も一般的に推奨されている。近年はビタミンD欠乏・不足が蔓延していることから、骨粗鬆症患者のルーチン検査として欧米では一般的に血清25(OH)D測定が推奨されている⁶⁴¹。

したがって、骨粗鬆症の診断時に高Ca血症、低P血症、高Ca尿症(>4 mg/kg体重・日もしくは>200 mg/g・Cr)、CKD、低25(OH)D血症(28 ng/mL未満)がある場合は、PTHを測定すべきである。PTHが基準値以上であれば本症と診断できる。

CQ 治療方針はどのように決定されるか

1HPTでは、尿路結石、線維性骨炎、膵炎など本疾患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^{634,635,642}。無症候性の場合、2008年に開

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(文献 642 より引用)

血清Ca値	基準値上限より1 mg/dL以上高い
クレアチニンクリアランス	60 mL/min未満
骨密度	Tスコア -2.5未満(腰椎, 全大腿骨, 大腿骨頸部, 橈骨遠位1/3端)
脆弱性骨折	あり
年齢	50歳未満

第3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(2008年)

催された第3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)⁶⁴²⁾のいずれかを満たす場合に、外科的治療が考慮される。骨に関しては、骨密度がTスコアで-2.5未満もしくは脆弱性骨折が存在する場合は、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侵襲な術式が可能な場合が多いこと、かつ成功率は90%以上であることなどから、手術を勧めることが多い⁶⁴³⁾。

無症候性であっても、手術が成功すれば急激に骨密度は改善し、骨折リスクも低下する^{644,645)}。一方、無症候性1HPTを放置した場合、骨密度は次第に低下する^{644~646)}。

手術以外の薬物療法として、ビスホスホネート薬と女性ホルモン薬は、骨密度を上昇させるが、骨折発生率に及ぼす効果については検討成績がなく、2年以上の長期療法の効果についても成績が報告されていない^{645,647)}。SERMについては検討成績がない。また、PTH分泌抑制効果を有するカルシウム受容体作動薬は、PTH濃度を低下させるとともに、血清Ca濃度も低下させるが、アルカリホスホターゼ(ALP)活性は上昇させ、骨密度は変化しない⁶⁴⁷⁾。

なお、1HPTにおいて、治療を考慮する前に血清25(OH)D濃度を測定し、ビタミンD不足がある場合には、天然型ビタミンDを補充し、血清25(OH)D濃度

を充足域に保つことが、前述のガイドラインでは推奨されている⁶⁴¹⁾。ビタミンD不足[血清25(OH)D濃度<20 ng/mL]を伴った症例に対し、天然型ビタミンDを補充すると、PTHは低下し、ALPの有意な低下と尿中NTXの低下傾向が認められることが報告されている⁶⁴⁸⁾。

2HPTでは原疾患の治療を行う。CKD-MBDの場合、血清P濃度とビタミンD代謝の正常化が基本方針となり、それでも改善しない場合はPTHを標的とした治療が行われる(CKDガイドラインなどを参照)^{636~638)}。ビタミンD欠乏・不足では、天然型ビタミンDの補充が必要であり、PTHの正常化のためにはしばしば大量を要する。

まとめ

副甲状腺機能亢進症には、副甲状腺自体の病変である原発性副甲状腺機能亢進症と、慢性腎臓病(CKD)、ビタミンD不足・欠乏などに基づく続発性副甲状腺機能亢進症がある。いずれも骨粗鬆症、骨折リスクの増大をもたらすが、治療方針は全く異なる。原発性副甲状腺機能亢進症においては、外科的切除が基本である。続発性の場合には、原因となっている疾患を治療する。また、CKDによるものでは、CKD-MBD(CKDに基づく骨ミネラル代謝異常)のガイドラインに基づいて管理する。

b. 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、関節滑膜を炎症の主座とする原因不明の慢性炎症性疾患である。免疫異常、炎症性サイトカインの産生亢進などを介して、骨・軟骨破壊をきたす。

RAに伴う骨粗鬆症には傍関節性と全身性がある。傍関節性骨粗鬆症の原因のうち最も重要なのは炎症性サイトカインである。IL-1, IL-6, TNF- α などは骨芽細胞におけるRANKL発現の促進を介して活性化破骨細胞を誘導する。さらに、活性化T細胞や滑膜線維芽細胞表面にもRANKLが発現し、活性化破骨細胞を誘導する。また、炎症性サイトカインは直接破骨細胞の分化や活性化も誘導する。活性化破骨細胞がRAにおける骨粗鬆症や骨破壊を引き起こし、基本的には骨吸収マーカーは高値を示す。局所の不動や閉経も傍関節性骨粗鬆症の原因となる。全身性骨粗鬆症の原因としては、閉経、各種ホルモン異常、不動、ステロイド薬投与、炎症性サイトカインなどがある。

RAの治療は近年、抗リウマチ薬(DMARDs)と生物学的製剤が主体である。DMARDsの通常用量では骨粗鬆症を引き起こすことはないと言われる。生物学的製剤として現在、抗TNF薬、抗IL-6薬、抗T細胞薬が用いられており、一般的に骨吸収抑制作用を示す。治療薬のうち、ステロイド薬のみが明らかに骨折リスクを高める。

CQ 骨折リスクはどれだけ高くなっているか

ステロイドを使用している例は少なくなく、その影響を考慮する必要がある。コホート研究のメタアナリシス^{186,649)}は、ステロイド薬使用で補正した結果で全ての骨折および骨粗鬆症関連骨折のリスクの有意な上昇を示した。大規模で長期のコホート研究⁶⁵⁰⁾でも、ステロイド薬非使用例の検討で臨床骨粗鬆症関連骨折および大腿骨近位部骨折リスクの有意な上昇が示された。より大規模ではあるが、ステロイド薬の使用で補正は行わずに解析した報告⁶²¹⁾では、全ての骨折、大腿骨近位部骨折、骨盤骨折の有意なリスク上昇が示され

た。以上から、ステロイド薬の影響を除いても、RAによる骨折リスクは臨床骨粗鬆症関連骨折で1.3倍、大腿骨近位部骨折で1.7倍程度に上昇すると考えられる(レベルⅣ)。

骨折に影響を及ぼす因子に関する大規模な長期コホート研究⁶⁵⁰⁾では、いずれの骨折に対しても10年を超す罹病期間、やせ、経口ステロイド薬の使用が骨折リスクに影響することを示した。IORRAはわが国のコホートで、女性RA患者では、QOL指標であるJ-HAQスコアが各部位の骨折に共通する因子であった⁶⁵¹⁾。同じコホートで、男性ではJ-HAQスコア以外にやや異なる因子が有意な危険因子として挙げられた⁶⁵²⁾。小規模の横断分析ではあるが、形態学的椎体骨折でみると、やせ、罹病期間、CRP、エックス線上の骨破壊の指標であるsharp erosion, total hip Tスコアが危険因子であった⁶⁵³⁾。RAにおける骨折に影響を及ぼす因子としては、RA自体の活動性(やせ、CRP、骨破壊、QOL障害)や罹病期間とステロイド薬の使用などが挙げられる(レベルⅣ)。

CQ 治療方針はどのように決定されるか

RA自体をコントロールすることが最も重要である。RA治療薬のなかでは、RCTで骨密度上昇効果が確認されているのは抗TNF薬であるインフリキシマブのみである(レベルⅡ)⁶⁵⁴⁾が、他の抗サイトカイン薬にも効果が期待できる。

骨粗鬆症治療薬ではRAにおける骨吸収促進を考慮すると骨吸収抑制薬が適する。骨密度に対するホルモン補充療法(HRT)⁶⁵⁵⁾およびアレンドロネート⁶⁶⁰⁾の効果、骨代謝マーカーに対するHRT⁶⁵⁶⁾、エチドロネート^{657,658)}およびアレンドロネート⁶⁶⁰⁾の効果、CT有限要素法による椎体の圧縮強度に対するアレンドロネート⁶⁵⁹⁾の効果、新規椎体骨折に対するアレンドロネート⁶⁶⁰⁾、リセドロネート⁶⁶⁰⁾、エチドロネート⁶⁶⁰⁾の効果を示されている。RAにおける椎体骨折抑制効果が明らかなのは、アレンドロネート、リセドロネート、エチドロネートである(レベルⅡ)。

【エビデンステーブル】

表55 関節リウマチに伴う骨粗鬆症の治療

効果	文献	例数 (試験薬/対照薬)	試験デザイン	成績	エビデンス レベル
骨密度	654	インフリキシマブ+メトトレキサート群10/ プラセボ+メトトレキサート群10	RCT(海外, 1年)	大腿骨頸部-0.35%で有意の減少抑制 (プラセボ-3.43%) total hip -0.23%で有意の減少抑制 (プラセボ-2.62%) 腰椎-0.75%で有意差なし(プラセボ-1.77%)	II
	655	ホルモン補充療法群41/対照群47	RCT(海外, 2年) 閉経後女性	ホルモン補充療法群で有意の増加 (橈骨: 3.6% vs 2.4%, total hip: 4.0% vs 0.6%, 腰椎: 7.1% vs 0.8%)	II
骨代謝 マーカー	656	ホルモン補充療法群41/対照群47	RCT(海外, 2年) 閉経後女性	血清CTX, PICPが対照群に比し有意に 低下	II
	657	エチドロネート群31/対照群32	RCT(国内, 3年) 女性56例, 男性7例	尿中DPDが対照群に比し有意に低下	II
	658	エチドロネート群19/対照群20	RCT(海外, 2年)	血清PINPが対照群に比し有意に低下, NTXは有意差なし	II
CT有限 要素法	659	アレンドロネート群14/対照群15	RCT(国内, 平均12.2ヵ月)	椎体の圧縮強度は対照群で中央値-10.6%, アレンドロネート群で中央値+0.4%で有意差あり	II
骨折 (椎体)	660	ビスホスホネート群306/対照群94	RCT(国内, 3年) ステロイド薬の使用は 67.5~87.5%	対照群に比し, アレンドロネート89%, リセドロネート88%, エチドロネート (400mg)56%, エチドロネート(200mg) 48%の新規椎体骨折抑制効果	II

文献660では骨折とともに骨密度, 骨代謝マーカーも検討

【評価と推奨】

関節リウマチは骨折リスクの上昇をきたし, 骨粗鬆

症治療薬のなかで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)である。

c. 生活習慣病関連骨粗鬆症

CQ 生活習慣病と骨粗鬆症との関係は

生活習慣病と骨粗鬆症はいずれも加齢に伴い増加する疾患であり、これらは併存することが多いが、近年、生活習慣病が骨代謝に影響を及ぼすことが明らかとなっており、糖尿病、脂質異常症、高血圧、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) などの動脈硬化を惹起する疾患が関与する。現在、生活習慣病関連骨粗鬆症として確立されつつあるのは糖尿病とCKDによるものである。高ホモシステイン血症、酸化ストレス、終末糖化産物 (advanced glycation end products: AGEs) の蓄積などが骨粗鬆症と生活習慣病に共通した病因基盤となっている可能性がある。生活習慣病が関わる骨粗鬆症では、骨密度が保たれているにもかかわらず骨脆弱性の亢進を認める骨質劣化型が多い。

CQ 糖尿病の1型と2型で骨折リスクは違うか

1型糖尿病における骨量低下は古くから知られているが、メタ解析にて1型糖尿病では骨密度が有意に低く⁶²³⁾、大腿骨近位部骨折リスクが約6倍に高まること示された(表56)^{622,623)}。このように1型糖尿病においては骨密度低下が骨折リスクに関わる。しかし、骨密度低下の程度から推測される骨折リスクは1.4倍で、実際の相対リスクは6.9倍と推測値より明らかに高値であることから、骨密度低下以外の因子の関与も示唆される⁶²³⁾。

一方、2型糖尿病については、メタアナリシスにて骨密度が有意に高いにもかかわらず⁶²³⁾、大腿骨近位部骨折リスクは1.4～2倍に高まるとされる^{622,623)}。大腿骨近位部以外の骨折リスクの報告は少ないが、わが国の2型糖尿病患者(平均HbA1c 9.0% [JDS値])を対象とした症例対照研究において、形態学的椎体骨折のリスクは糖尿病群で高まっていること、さらに、非糖尿病群と異なり骨密度の上昇は骨折リスクの低下と相関しないことが報告されている²⁵⁰⁾。すなわち、2型糖尿病関連骨粗鬆症においては、骨密度測定は骨折リスク評価に有用性が高いとはいえない。

糖尿病における骨折の危険因子として、転倒などの

骨外因子および骨質の劣化が挙げられる。糖尿病性網膜症や神経障害などにより転倒頻度が高まり、骨折リスクが高まるとの報告があるが^{662～664)}、転倒とは無関係であるとの報告もある⁶⁶⁵⁾。骨質劣化に関わる因子として、コラーゲンの質の低下が想定されている。糖尿病動物モデルラットの研究から、高血糖や酸化ストレスの亢進により骨組織中に酵素非依存性に形成されるAGEs架橋が増加し、骨質を劣化させることが示唆されている⁶⁶⁶⁾。また細胞レベルでも高血糖やAGEsにより骨芽細胞機能が抑制されること^{667～669)}、そして臨床的にも代表的AGEsであるペントシジン高値やAGEsのおとり受容体であるesRAGE (endogenous secretory receptor for AGEs) の低値が椎体骨折危険因子になり得ることが報告されている^{664,670,671)}。以上はAGEsが骨芽細胞機能の抑制やコラーゲン架橋の劣化を惹起し、骨材料特性の劣化をもたらす可能性を示す。さらに、2型糖尿病男性患者においてperipheral quantitative computed tomography (pQCT)による皮質骨断面積の減少が報告されており、骨構造特性の低下も骨脆弱性の亢進に一部関わる可能性がある⁶⁷²⁾。

1型、2型にかかわらず、どの程度の罹患期間や血糖コントロール状態で骨折リスクが上昇するか、そして、血糖コントロール改善により骨折リスクが低減するかどうかについては不明であり、今後の課題である。

CQ CKDでは腎障害が重度でなくても骨折リスクが高いか

CKDの発症に糖尿病や高血圧などが関与し、その進行には、肥満、喫煙、高蛋白摂取などが影響することから、CKDは生活習慣病のひとつと認識されている。CKDステージ3以上(GFR < 60mL/min/1.73m²)では椎体、大腿骨近位部、前腕骨の骨折リスクが増大するとの報告が集積され^{632,673～677)}、重度の腎障害でなくても骨折リスクが高まる(レベルⅣ)。さらに早期のステージについては、米国におけるCKDステージ2相当の高齢者を対象としたコホート研究で、大腿骨骨密度がCrクリアランス(CCr)と有意な正相関を示すこと

【エビデンステーブル】

表56 糖尿病における骨折リスクに関する報告

文 献	研究デザイン	対象者	成 績	エビデンス レベル
623	メタアナリシス	1型糖尿病：4つのコホート研究 と1つの症例対照研究 2型糖尿病：8つのコホート研究	1型糖尿病：大腿骨近位部骨折相対リスク 6.94(3.25～14.78) 2型糖尿病：大腿骨近位部骨折相対リスク 1.38(1.25～1.53)	IV
622	メタアナリシス	6つのコホート研究と、2つの症 例対照研究	1型糖尿病：大腿骨近位部骨折相対リスク 6.3(2.6～15.1) 2型糖尿病：大腿骨近位部骨折相対リスク 男性 2.8(1.2～6.6) 女性 2.1(1.6～2.7)	IV
665	コホート研究	米国の閉経後女性93,676例。 平均観察期間7年	2型糖尿病：全骨折相対リスク 1.20(1.11～1.30) 大腿骨・骨盤骨折相対リスク 1.46(1.17～1.83) 椎体骨折相対リスク 1.27(1.00～1.61)	IV
663	コホート研究	米国の成人23,236例/年。 うち糖尿病患者700例。 観察期間に1,369の骨折。	2型糖尿病：全骨折相対リスク 1.3(1.2～1.4) 大腿骨近位部骨折相対リスク 2.0(1.5～2.5) 椎体骨折相対リスク 2.8(2.4～3.2)	IV
250	症例対象研究	日本の50歳以上男性と閉経後女 性996例。うち2型糖尿病患者 298例。	2型糖尿病：形態学的椎体骨折相対リスク 男性 4.73(2.19～10.2) 女性 1.86(1.11～3.12)	IV

が報告されている⁶⁷⁸⁾。また、わが国のCKDステージ2群相当の健常閉経後女性における横断研究でも、CCrは骨密度と有意な正相関を認め⁶³³⁾、さらにCCrの低下が椎体骨折リスクの上昇に関与するとされる⁶³³⁾。すなわち、続発性副甲状腺機能亢進をきたさないような軽度の腎機能障害であっても、骨密度低下および椎体の脆弱性に関与する可能性が示唆されている。Crは筋肉量の影響を受けるが、影響を受けないシスタチンCによる検討でも、腎機能の低下に伴い大腿骨近位部骨折が増加するとされ⁶⁷⁵⁾、腎機能低下自体が骨折リスクに影響するといえる。

CQ 他の生活習慣病と骨折リスクの関係は

高血圧、脂質異常症、メタボリック症候群などに起因する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)、特にホモステイン高値、酸化ストレスの亢進が動脈硬化を促進するとともに、骨質劣化を惹起し、骨を脆弱化させることが注目されている。骨折リスクについては、高血圧例などで高いことが認識されつつあるが⁶⁷⁹⁾、一定した見解が得られるには至っていない。

生活習慣病治療薬のスタチン、β遮断薬、サイアザイド系利尿薬が骨折リスクを低減させること、一方、チアゾリジン誘導体、フロセミド、ワルファリンが骨折リスクを増加させることが報告されている。よって、

これら生活習慣病治療薬の服用が骨折リスクを修飾している可能性も考えられる。

CQ 生活習慣病関連骨粗鬆症の薬物治療は

生活習慣病関連骨粗鬆症の薬物治療法は現在確立されていない。大規模臨床試験のサブ解析において、2型糖尿病例でアレンドロネートが非糖尿病例と同程度の骨密度上昇効果を示すこと⁶⁸⁰⁾、またラロキシフェンが椎体骨折抑制効果を示すことが報告されている⁶⁸¹⁾。一方、CKD早期例では、大規模臨床試験のサブ解析より、アレンドロネート、リセドロネート、ラロキシフェンそしてPTHの有効性と安全性におおむね問題はないと報告されている^{503,682～684)}。

まとめと評価

現時点で生活習慣病関連骨粗鬆症としてエビデンスが集積しているのは糖尿病とCKDによるものである。これらの疾患を有する例では、積極的な骨粗鬆症の評価が推奨される。生活習慣病関連骨粗鬆症は骨質劣化の関与が大きく、骨密度は比較的保たれている例が多い。したがって、糖尿病やCKDを有する例では骨量減少のレベルからの治療介入を考慮することが望まれる。また、ペントシジンが骨質マーカーとなりうるとの報告が集積してきており^{664,670)}、骨折リスクの評価指標のひとつとして期待される。

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

ステロイド性骨粗鬆症は、代表的な薬剤性骨粗鬆症である。ステロイド薬長期使用者の50%に骨粗鬆症が発症しているとされる⁶⁸⁵⁾。

1) 関節リウマチ

原疾患に伴う局所の炎症が大きく関わる傍関節性骨粗鬆症と、治療薬や不動による全身性骨粗鬆症に大別される。ステロイド薬投与の骨への影響は、原疾患の活動性を抑制し痛みの軽減などで日常活動性が上昇するなど骨への好影響をもたらす一方で、少量ながら長期に渡る治療の影響がある。詳細は別項にゆずる。

2) 膠原病ほか自己免疫疾患

原疾患に対するメチルプレドニゾロン(mPSL)によるパルス療法といった超大量療法、経口プレドニゾロンで1mg/kgといった大量療法、0.5mg/kgといった中等量療法からそれ以下の少量療法(維持療法)が用いられ、骨への影響は大きい。通常大量療法に引き続き漸減して維持量に至るが、長期のステロイド薬投与となるため、ステロイド性骨粗鬆症およびそれに引き続く骨折は大きな課題となる⁶⁸⁶⁾。若年の女性の罹患も多く、ステロイド治療開始前の骨量はYAMの90%以上の症例が大多数であるが、ステロイド薬投与によって急速に骨量が減少する例もあり、一次予防の重要性が伺われる。将来の妊娠の可能性を考慮すると、一次予防のための薬剤選択にはインフォームドコンセントに基づく熟慮が必要である。妊娠中、妊娠希望者におけるステロイド性骨粗鬆症の治療に関する十分なエビデンスはない。

3) 呼吸器疾患

間質性肺炎は原因が特定できるもののほか、特発性が多数含まれ、ステロイド薬が第一選択薬である。パルス療法が併用される場合がある。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)では急性増悪時に経口ステロイド薬が用いられ、ステロイド薬の使用は長期におよぶ場合も少なくない。原疾患の影響ですでに骨量が少ない場合もあり、骨折リスクは高い。増悪回数が多い症例に吸入ステロイド薬の使用が推奨されてい

る。

現在、喘息患者の長期管理薬の第一選択薬として吸入ステロイド薬が使用される。発作時経静脈・経口投与が併用されることも少なくない。

このように呼吸器疾患ではステロイド薬が多用されるが、呼吸器疾患そのものが骨粗鬆症のリスクであることを示す報告は多く、骨量の低下が原疾患によるものか、ステロイドによるものかは議論が分かれている。

4) 腎臓疾患

腎臓はカルシウム代謝に関わる臓器であり、腎疾患患者では原疾患によりすでに骨への影響がみられる。ネフローゼ症候群など、頻回のステロイド薬パルス療法が必要な病態もあり、原疾患とステロイド薬の二重の影響を受ける。小児期の頻回再発患者の場合はステロイド薬による成長障害も加わっている。CKDについては別項にゆずる(第VI章 B. c. 生活習慣病関連骨粗鬆症の項参照)。

5) 炎症性腸疾患

原疾患によるカルシウムの吸収障害、低栄養がベースにあるため骨への影響がある。クローン病の30~40%、炎症性腸疾患の12~42%に骨粗鬆症があるとされる。さらに治療薬としてのステロイド薬の影響が加味される⁶⁸⁷⁾。

CQ ステロイド薬服用によって骨折リスクが高まるか

経口によるステロイド薬の全身投与は骨量の減少と骨折リスクの上昇に密接に関わっている。骨への影響は投与開始後3ヵ月以内に始まり6ヵ月でピークとなる⁶⁸⁵⁾。プレドニゾロン換算で2.5~7.5mg/日といった少量から観察され、総投与量よりも1日投与量の影響が大きい^{688,689)}。一方で、少量投与の場合、骨折リスクが明らかに上昇するステロイド薬投与量については、未だ議論が分かれている^{690,691)}。大規模なメタアナリシスでは、過去の投与でも最近の投与でも、経口ステロイド薬は男女ともにいかなる部位での骨折リスクも上昇させるとしている¹⁸⁶⁾。隔日投与は連日投与

に比して骨量減少をきたしやすい^{692,693}。

どの程度の投与量、どのような投与経路、どの程度の投与期間によって骨折リスクが上昇するのかといった議論については、各々の研究プロトコルを組む上で対象となっている原疾患背景の違い、好発年齢の違い、原疾患によるステロイド薬使用法の違いがあり、単純には比較できない。プレドニゾロン換算5 mg/日以上の使用ではすべての部位での骨折リスクが上昇し、これらのリスクは年齢、性、基礎疾患によらないとのメタアナリシスの結果がある¹⁸⁷。現状では、少量であっても骨折リスクは上昇することから、プレドニゾロン換算5 mg/日以上を3ヵ月以上の使用は骨折リスクが上昇するとして、治療提言が策定されているケースが多い^{179,694,695}。

吸入ステロイド薬による骨量減少、骨折リスク上昇については議論が分かれている。高用量(2000 µg/日以上)では数年で有意な骨量低下をもたらすとのコホート研究報告がある^{696~698}。その一方で、COPDや喘息を対象とした研究のシステムティックレビューやメタアナリシスにて、高用量を除けば骨折リスクは上昇しないとの報告もある⁶⁹⁹。コホート研究では疾患活動性とステロイド投与量が交絡因子となるため、結果に違いがでると考えられる⁶⁹⁷。17万人規模の吸入ステロイド薬群、非ステロイド系気管支拡張薬群、対照群の3群を用いた後ろ向きコホート研究では、吸入ステロイド薬群と非ステロイド系気管支拡張薬群の間に非椎体骨折のリスクの有意な差はなかったとしている。吸入ステロイド薬群と対照群の間には骨折リスクの差がみられたが、これは吸入ステロイド薬の有無よりもむしろ基礎疾患の重症度の違いによるものであろうと結論づけている。

CQ 治療方針はどのように決定されるか

骨折リスクの高い症例を治療対象とするべく、各国からガイドラインが出されている。2010年現在、わが国では「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2004年度版」が用いられており、検証と改訂に

向けての検討が始まっている。

このガイドラインでは脆弱性骨折の有無(新規骨折の発生の有無)、骨密度、ステロイド薬平均投与量を骨折リスク上昇の因子として検討し、骨折リスクの高い順に治療へ導入されるよう重みづけされたフローチャートが提示されている¹⁷⁹。これまでに発表されているガイドラインはおおむね上記因子の多少によって治療介入を決定している^{179,694,695}。ステロイド性骨粗鬆症では、原発性骨粗鬆症に比して高い骨量でも治療介入を勧めるのが一般的である。

2010年に発表された米国リウマチ学会のガイドラインでは、FRAX[®]によって骨折リスクを算定し治療方針の決定の一助とすることを推奨している⁷⁰⁰。

CQ 薬物療法で骨折の発生を予防できるか

ステロイド性骨粗鬆症は骨折リスクが高く、将来の骨折発生を完全に予防できる薬物はない。海外における1~2年のRCTでビスホスホネートが40~90%の椎体骨折を抑制したとのエビデンスが示され、これまで発表された多くのガイドラインで推奨薬とされている^{701,702}。

アレンドロネートとテリパラチドにおける18ヵ月と36ヵ月の直接比較試験において、テリパラチドによる有意な骨量増加と新規骨折発生率の抑制が報告されている^{574,704}。

メナテトレノンによる本症の骨折抑制効果は国内コホート研究で報告されている。ラロキシフェン12ヵ月投与による本症の骨量減少抑制効果が報告されている⁷⁰³。

現在ビスホスホネートが本症の主たる治療薬として各ガイドラインにて推奨されているが、妊娠希望の女性に使用しにくいことや、顎骨壊死のリスクなどの問題がある。テリパラチドの骨量増加効果に期待がよせられているが、現時点での適応は骨折の危険性の高い骨粗鬆症とされ、閉経前女性に対する使用は推奨できない⁵⁷⁴。

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

① 乳癌に対する内分泌療法

乳癌に対する内分泌療法は、基本的に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阻害するものであり、反応予測因子としてエストロゲン受容体(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薬物が推奨されている^{705～707}。

閉経前患者内分泌療法：タモキシフェン5 yrs±LHRH アゴニスト(ゴセレリン or リュープロレイン, 2～3 yrs)

閉経後患者内分泌療法：アロマターゼ阻害薬(AI：レトロゾール, アナストロゾール, エキセメスタン) 5 yrs または、タモキシフェン(2～3 yrs) + AI(2～3 yrs)

が推奨される。

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⁷⁰⁸

閉経後患者内分泌療法：AI

② 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枯渇療法(ADT)に一時的には80～90%に反応が見られる⁷¹⁰。

a) 術後、放射線照射補助療法

術後補助内分泌療法：確立していない⁷¹¹。

外照射後補助内分泌療法：LHRH アゴニスト単独またはMAB⁷¹²。

b) 進行再発前立腺癌に対する標準治療^{713～715}

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

① 乳癌ホルモン療法の骨密度、骨折リスクへの影響

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⁷¹⁶。単独で骨折を増加/減少させるとのデータはない。

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た。2年間の治療終了後、ゴセレリン群では骨密度は1年間で1.5%回復した⁷¹⁷。なお、化学療法による人工閉経でも明らかに骨密度低下がみられる⁷¹⁸。骨折を増加させるとのデータはない。

AI：著明な血中・組織中エストロゲン濃度低下をきたすため骨密度低下をきたす⁷¹⁹。アナストロゾールとタモキシフェンを比較するATAC試験において、アナストロゾールは5年間の投与で腰椎6.1%、大腿骨7.2%の骨密度低下をきたし、骨折発生率はアナストロゾールで5.9%、タモキシフェンで3.7%と明らかな差があった⁷²⁰。レトロゾール⁷²¹、エキセメスタン⁷²²についても骨密度の低下、骨折発生率上昇が指摘されている。

② 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%、大腿骨頸部で1.8～2.3%の骨密度低下が起こるとされる^{723～728}。骨密度低下はADT開始早期に大きいが、ADTを10年間行くと2年間に比較して著明に低下する⁷²⁹。

ADTにとまなう骨折の頻度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た50,613例の検討で、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%に比較して有意に高かった⁷²⁴。他の後ろ向きの研究でも同様の結果であった^{630,703,731}。また、ADT治療期間と骨折リスクは相関していた⁷³²。

CQ 性ホルモン低下療法にどう対処するか(表57,58)

① 骨量減少の予防

ビスホスホネート, SERM, RANKL抗体(*デノスマ

表57 乳癌患者の骨量減少に対する薬物の効果

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/d × 2w/12w, 2 yrs)	2.5%	2.6%	NS	733
アロマターゼ阻害薬	リセドロネート (35mg/w, 2 yrs)	4.0%	2.9%	NS	737

無治療群との比較, NS: 有意な変化なし

表58 前立腺癌患者の骨量減少に対する薬物の効果

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/w, 1 yr)	5.1%	2.3%	NS	740
LHRH アゴニスト	ラロキシフェン (60mg/d, 1 yr)	2.0%	3.7%	NS	744

無治療群との比較, NS: 有意な変化なし, HR: ハザード比

ブ)の効果が明らかになっている。

乳癌患者の化学療法による人工閉経にともなう骨量減少については、*クロドロネート⁷³³⁾、リセドロネート⁷³⁴⁾により予防された。また*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に対して、*ゾレドロン酸は骨密度の低下を完全に予防した⁷³⁵⁾。AIによる骨量減少については、*ゾレドロン酸⁷³⁶⁾、リセドロネート⁷³⁷⁾、*イバンドロネート⁷³⁸⁾による改善が報告されているが、骨折発症率に差は認められていない。またデノスマブ投与により骨密度が改善された⁷³⁹⁾。

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⁷⁴⁰⁾、*パミドロネート⁷⁴¹⁾、ゾレドロン酸^{742, 743)}で骨密度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⁷⁴⁴⁾や*トレミフェン⁷⁴⁵⁾により骨密度が改善されるとの報告もある。また、デノスマブ投与によってADT患者において骨密度が改善された⁷⁴⁶⁾。

② 骨折の抑制

ビスホスホネートが骨折発症率を低下させるとのエビデンスは今のところない^{736~738, 740~743)}。

前立腺癌に対するADTにおいて、トレミフェンが椎体骨折を抑制すること(2年間で4.9% vs 2.5%)⁷⁴⁷⁾、またデノスマブが椎体骨折を有意に抑制すること(3年間で1.5% vs 3.9%)が報告されている⁷⁴⁶⁾。

③ がん治療による骨障害についてのガイドライン

ごく最近まで予防的治療による骨折抑制の報告はなかったこともあり、基本的には観察が推奨されている。

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⁷⁴⁸⁾、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を使用すべきとされている⁷⁴⁹⁾。前立腺癌に伴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。

*国内では骨粗鬆症は適用外

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(エビデンスレベル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の増加を伴い(エビデンスレベル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(エビデンスレベル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およびデノスマブを投与することにより骨量は増加する(エビデンスレベルI)。

ビスホスホネートが骨折発症率を抑制するとのエビデンスは今のところない。

前立腺癌に対するADT治療中の患者において、トレミフェンおよびデノスマブが骨折リスクを改善するがわが国では承認されていない(エビデンスレベルII)。

資料

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(治験のフェーズ1,2,3から医師主導型まで)

臨床研究とは、疾患の成因解明や予防方法の確立、疾患の診断や治療方法を改善することを目的に、ヒトを対象として実施される医学的研究の全般を指している⁷⁵⁾。臨床研究は観察研究と介入研究に大別され、後者のうち、主として製薬企業などが中心となって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。一方、臨床医が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ものが医師主導型研究である(図28)。

治験は、薬物の忍容性や体内動態を確認するフェーズ1(第I相)、薬物の有効性を探索的に評価し、用量反応関係などを明らかにするフェーズ2(第II相)、薬物の治療上の利益などを検証するフェーズ3(第III相)に区分され(表59)、省令GCP(Good Clinical Practice, 平成9年3月27日厚生省令第28号, 1997)に基づいて実施されるため、EBM(evidence-based medicine)で規

定されるエビデンスのレベルは高い。しかしながら、早期の承認取得が第一の目的となる治験の情報は、比較的少数例(数十～数百例)の成績をもとにしたものとなる。これに対し、承認後は数千～数百万例以上に治療薬が投与されることになるため、両者の差異を検証する仕組みとして、医薬品の製造販売後の調査および試験(フェーズ4)の実施(平成16年12月20日厚生労働省令第171号, 2004)が義務づけられている。

CQ 医師主導型研究とは何か

実地医療の場では、治験で取得さ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、治験に組み込まれなかった複雑な背景を有する患者での成績や、複数の薬物を併用する場合の成績、既存の標準治療との真のエンドポイントの差に関する成績などである。これらのエビデンス取得は、多くの場合、費用対効果の関係から製薬企業では実施されないため、わが国ではEBMを実現することが困難とされてきた。

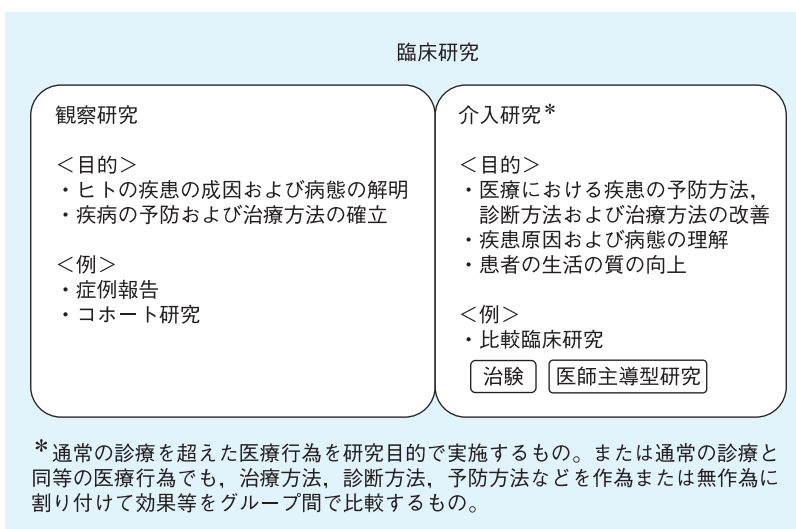


図28 臨床研究の類型イメージ

表59 治験で取得されるエビデンス

区分	対象	取得されるエビデンス
フェーズ1	少数例の健常人	単回、連続投与による安全性、薬物動態など
フェーズ2	少数例の患者	用法用量別の安全性、有効性など
フェーズ3	より多くの患者	標準治療あるいはプラセボに対する非劣性(優越性)の検証結果など

表60 A-TOP研究会におけるJOINT研究

プロトコル名	研究の目的	状況
JOINT-01	エルカトニンに対する活性型ビタミンD ₃ の併用効果の検証	中止
JOINT-02	アレンドロネートに対する活性型ビタミンD ₃ の併用効果の検証	論文投稿終了
JOINT-03	リセドロネートに対するビタミンK ₂ の併用効果の検証	登録終了, 観察中
JOINT-04	ミノドロン酸とラロキシフェンの有効性・安全性の比較	登録中

このような状況に対し、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(ヘルシンキ宣言の遵守、倫理審査委員会の審議、個人情報保護法への対応)、研究デザインの科学的な評価、研究の登録と公開、情報収集基盤の構築、研究費の管理などが必要となる⁷⁵¹⁾。これらのうち、倫理性の確保に対しては厚生労働省から指針が提示された⁷⁵⁰⁾。しかしながら、その他の項目に対しては具体的な基準が国からは提示されておらず、学会や医師グループごとに異なった手法が用いられている。

CQ A-TOP研究会とは何か

A-TOP(Adequate Treatment of Osteoporosis)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主導型の研究組織である^{268,752)}。A-TOP研究会は、実行委員会、研究参加医師、事務局および独立した倫理委員会から構成され、さらに全体のサポート組織として、財団法人、非営利組織(NPO)、治験施設支援機関(SMO)と提携している。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^{143,753)}、大規模介入研究：JOINT(Japanese Osteoporosis Intervention Trial)を実施している(表60)。最新の成果として、JOINT-02の

結果が報告され、特に重症骨粗鬆症においてアレンドロネートに対し活性型ビタミンD₃薬を併用することの有用性が示された^{378,754)}。

A-TOP研究会には全国の400を超える医療機関が参加しており、JOINTプロトコルに対して月あたり約100症例のスピードで登録が進められた。これはエビデンス構築に対する臨床医の強い意識を反映しているものであり、JOINTの成績は実地医療に根ざしたpractice-based evidenceとしてきわめて価値の高い情報になるはずである。

なお、これらの医療機関のリストはA-TOP研究会のウェブサイトに掲載され、随時更新されている²⁶⁸⁾。

今後求められるエビデンス

骨粗鬆症の適正な診断および治療が行われるためには、A-TOP研究会が介入研究として実施するJOINTプロトコルのエビデンスが重要であるが、一方で骨粗鬆症そのものの発症や他の疾患との関連性、および予後に関する疫学研究の情報も重要である。これに対し、疫学研究組織としてJOB(Japanese Osteoporosis Basic database)委員会を新たに発足させ、データ登録システムを構築した。疫学研究と介入研究の両エビデンスを構築し、それを基にして診療ガイドラインをよりよいものにすることがA-TOP研究会の最終目標ともいえる。

治療薬のコストと医療経済

CQ 骨粗鬆症治療に対する医療経済の意義は

骨粗鬆症は他の慢性疾患と比べると、疾患としての定義・概念が確立されたのが遅く、真の重要性が社会において十分認識されていない。骨粗鬆症が社会に与えるインパクトの大きさを検証し、治療による骨折抑制が、結局は社会にとって有益であることを示すことは意義があろう。

CQ 医療経済評価の方法は

医療経済評価は、かけた費用に対する効果判定の方法によって分類される。費用便益分析(cost benefit analysis: CBA)では効果も金銭で表すが、健康を金銭に換算することには抵抗があり、使用頻度は低い。費用効果分析(cost effectiveness analysis: CEA)では余命延長・骨折発生率低下などを指標とする。CEAはわかりやすいが、疾患特異的指標では異なった疾患間の比較ができず、また骨以外の作用をもつ骨粗鬆症治療薬に対する評価が難しい。完全な健康を1、最悪の状態を0とした場合、その疾病・障害状態がどの程度の値に相当するかを効用値(utility)といい、生存年×効用値にてquality adjusted life years(QALY)を求める。QALYを1年延長するのに必要な費用を比較するのが費用効用分析(cost utility analysis: CUA)である。特定の疾患によらないので、異なった疾患間での比較が可能であるという利点があり、近年CUAの使用例が多

い。なおQALYに似た概念で、疾患が社会に及ぼす影響を比較する指標として、WHOが提唱するdisability adjusted life years(DALY)がある^{755,756}。

医療経済評価においてはほとんど例外なくマルコフモデルを用いたモデル化分析が行われている。図29に示すのは、IOFのreference modelであり、最初健康の状態からスタートし、一定の確率で各骨折・死亡などに推移し、次のサイクルがそこから始まる⁷⁵⁵。各状態に対応する費用・効用値を入力することにより、CEA・CUAが行われる。また患者の開始時の状態(性別・年齢・BMD・既存骨折の有無など)を変化させ、それぞれに対応する骨折率・死亡率などを入力することにより、さまざまな患者背景に対する分析が可能である。異なったモデルを用いたのでは、各報告間の比較検討が行えないため、reference modelが定められた。これを用いてヨーロッパ9カ国におけるアレンドロネートに対するCUAが発表されている⁷⁵⁷。CUAにおいて、社会的に許容される閾値についてのコンセンサスはないが、イギリスのNICE(National Institute of Clinical Excellence)による3万ポンド/QALY、スウェーデンにおける60万クローネ(約6万6000ユーロ)/QALYという値、WHOによる国民1人あたりGDP×3などが用いられる。

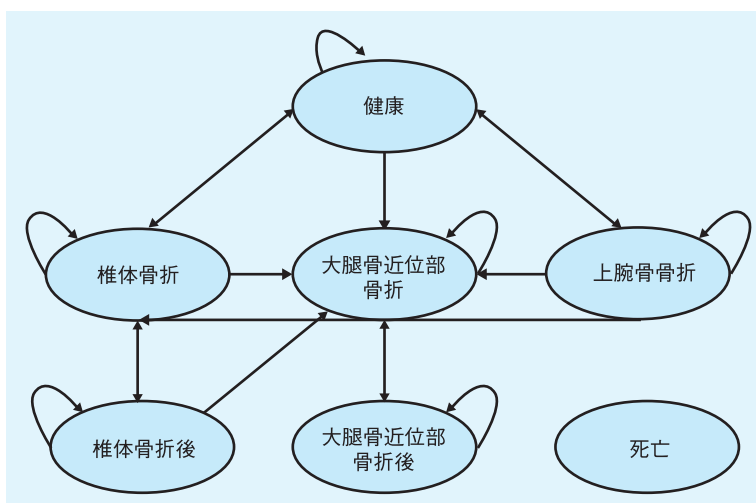


図29 IOFによって定められたreference model(文献757より引用)

CQ わが国における報告は

わが国では一部の例外を除いて、費用対効果の分析は行われていない⁷⁵⁸⁾。大腿骨近位部骨折1件あたりの入院治療費用を、萩野は平均147万円、林は平均140万円と報告し、またわが国全体として、萩野は1300億円、林は1288億円と算出している^{759,760)}。さらに今後患者数が増加すると2025年には2500億円に達すると予想されている⁷⁵⁸⁾。大腿骨近位部骨折に関しては、医療費のみならずその後の介護費用も考慮すると、社会に対するインパクトはさらに大きい。太田らは大腿骨近位部骨折に関わる年間の医療・介護費用を5318～6359億円と推測している⁷⁶¹⁾。

椎体骨折については治療費用実態の把握は困難だが、萩野は入院治療例に関して平均77万6000円であったと報告している⁷⁵⁹⁾。これら報告に基づいて、最近原田らは大腿骨近位部骨折と椎体骨折を合わせた総医療費を2382～3218億円、医療・介護費用を7974～9895億円と推計している⁷⁶²⁾。

CQ 骨折抑制を指標とした評価は

わが国ではモデル化分析はほとんど行われていないため、以下、欧米の報告を紹介する。なお英国のNICEからは大部の出版物が多数発表されている^{467,763,764)}。

骨粗鬆症の薬物療法に関する医療経済研究は、1980年代に始まり、当初は女性ホルモン補充療法に関するものが多く、大腿骨近位部骨折だけではなく、乳癌・虚血性心疾患など、骨以外への作用も考慮されていたが、2000年以降は、ビスホスホネートなどの骨粗鬆症特異的治療薬の評価が中心となり、骨折抑制効果が評価対象となっている。

アレンドロネートに関する論文が最も多く、ヨーロッパのガイドラインの記載を引用すると、アレンドロネート治療は、既存骨折ありの場合、骨密度に関係なく費用対効果がよく、既存骨折なしの場合、65歳未満ではTスコア-2.5未満、3つ以上の危険因子をもつ場合は、50歳でTスコア-2.0未満、60歳でTスコア-1.5未満にて、費用対効果がよかった⁷⁵⁶⁾。すなわち骨密度が低く、危険因子数が多く、年齢が高く、既存骨折ありの例において、費用対効果がよいということで、同様の結果は、リセドロネートについても示されている。PTHは骨折抑制効果は優れているが、高価なため、骨折リスクの高い群でのみ費用対効果がよいという結果であった⁷⁶⁴⁾。最近ビタミンKに関する論文が発表され

たが、現在のデータでは判断困難とされた⁴⁶⁷⁾。

CQ 骨折抑制以外の指標を用いた評価は

骨以外への作用も含めた評価はCUAによらざるをえない。ラロキシフェンの費用対効果は、乳癌のリスク軽減効果の評価に大きく依存し、これを認めると、非椎体骨折に対する抑制のエビデンスが弱いにもかかわらず、費用対効果が非常によくなるという報告が多い⁷⁶⁴⁾。カルシトニンの費用対効果が優れていたという論文もあるが、この結果は鎮痛作用を介するQOL改善によるものである⁷⁶⁵⁾。

CQ 医療経済評価をめぐる今後の問題点は

①医療経済評価に基づく薬物選択：ヨーロッパの分析では、アレンドロネートの費用対効果がよかったが、すでに後発医薬品が登場し、薬剤費が極端に安いことに大きく影響されている。またSERMについては、骨以外への作用を認めると非常によい結果となる。現状ではわが国において、医療経済評価からみた薬物選択基準を示すことは困難である⁷⁵⁶⁾。

②高リスク群に対する介入のみでよいのか：高リスク群に対する治療の費用対効果がよいのは当然だが、社会全体として、骨折発生の絶対数は中～低リスク群から起こるものが多いため、高リスク群に対する介入だけでは抑制できるのは骨折の一部にしかすぎない。費用対効果以外に、中～低リスク群への対応を考える必要がある⁷⁶⁶⁾。

③他の慢性疾患との比較：骨粗鬆症と他の慢性疾患との比較は、非常に重要なテーマだが、従来行われていなかった。これは異なったモデルを用いての分析結果を比較することが困難であるためだが、最近骨折以外のイベントも考慮したモデルを用いて骨粗鬆症に対するアレンドロネート治療を、高血圧に対する利尿薬、脂質異常症に対するスタチンと比較し、いずれも費用対効果に優れていたと報告された⁷⁶⁷⁾。

④アドヒアランスと費用対効果：ビスホスホネートは服用の煩雑さのためアドヒアランスが低いが、その他の薬物についても同様の問題点が指摘されている。アドヒアランス低下は骨折抑制効果を低下させ、費用対効果が悪くなることが報告されている⁷⁶⁸⁾。

医療経済評価に用いるデータは国別に異なるものばかりなので、日本独自の研究が望まれる。

表 骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧

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	C	C	C	C
	リン酸水素カルシウム	C	C	C	C
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	C	C	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	メナテトレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロロン酸	A	A	A	A
	ミノドロロン酸	A	A	C	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
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(グレードA)

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

表 測定部位, 方法, 装置別の日本人の骨密度の判定基準値
(女性)

測定部位	測定機種	YAM(平均±標準偏差)	YAMの80%値	YAMの70%値
腰椎	QDR	1.011 ± 0.119	0.809(≒-1.7SD)	0.708(≒-2.6SD)
	DPX	1.192 ± 0.146	0.954(≒-1.6SD)	0.843(≒-2.4SD)
	XR	1.040 ± 0.136	0.832(≒-1.5SD)	0.728(≒-2.3SD)
	1X	1.084 ± 0.129	0.867(≒-1.7SD)	0.758(≒-2.5SD)
橈骨	DCS-600	0.646 ± 0.052	0.517(≒-2.5SD)	0.452(≒-3.7SD)
	XCT-960	405.36 ± 61.38	324.29(≒-1.3SD)	283.75(≒-2.0SD)
	pDXA	0.753 ± 0.066	0.602(≒-2.3SD)	0.527(≒-3.4SD)
	DTX-200	0.476 ± 0.054	0.381(≒-1.8SD)	0.333(≒-2.6SD)
第2中手骨	CXD	2.741 ± 0.232	2.193(≒-2.4SD)	1.919(≒-3.5SD)
	DIP	2.864 ± 0.247	2.291(≒-2.4SD)	2.005(≒-3.5SD)
大腿骨近位部 Total	QDR	0.863 ± 0.110	0.690(≒-1.6SD)	0.604(≒-2.4SD)
大腿骨頸部	QDR	0.787 ± 0.109	0.630(≒-1.4SD)	0.551(≒-2.2SD)
	DPX	0.914 ± 0.119	0.732(≒-1.5SD)	0.640(≒-2.3SD)
	XR	0.803 ± 0.129	0.642(≒-1.2SD)	0.562(≒-1.9SD)
踵骨	Heelscan	0.842 ± 0.082	0.674(≒-2.0SD)	0.589(≒-3.1SD)

(男性)

測定部位	測定機種	YAM(平均±標準偏差)	YAMの80%値	YAMの70%値
大腿骨近位部 Total	QDR	0.960 ± 0.134	0.768(≒-1.4SD)	0.672(≒-2.1SD)
大腿骨頸部	QDR	0.863 ± 0.127	0.690(≒-1.4SD)	0.604(≒-2.0SD)

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 巻 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	藤縄 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、そして屋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にお願いします。

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：_____（ご署名ください）

ふりがな

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) 狭心症・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」の方にお聞きます。当てはまることに○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運動を規則的にしている。

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) 和式トイレをえるが、少し難しい
 - 3) 和式トイレをえず、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) 容易に立ち上がれる
 - 2) ものにつかまらずになんとか立ち上がれる
 - 3) ものにつかまれば一人で立ち上がれる
 - 4) 少しの手助け（介助）があれば立ち上がれる
 - 5) 他の人の手助け（介助）があれば立ち上がれる
16. 畳から立ち上がれますか。
- 1) 容易に立ち上がれる
 - 2) ものにつかまらずになんとか立ち上がれる
 - 3) ものにつかまれば一人で立ち上がれる
 - 4) 少しの手助け（介助）があれば立ち上がれる
 - 5) 他の人の手助け（介助）があれば立ち上がれる
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 ヶ月に 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 ヶ月に 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 ヶ月に 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 ヶ月に 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状態は年齢相応と思えますか。
- 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. 背中が丸く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したか。

- 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したか。

- 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) 近所とのお付き合い、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こと 6) 気分が落ち着かなかつ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心配があること 8) 寝たきりになるのではないかとこの恐れがあること
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 _____
橈骨 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 軽度により なし
腰椎：著明にあり 軽度により なし
- 2-2. 椎間板狭小化
胸椎：2カ所以上あり 1カ所あり なし
腰椎：2カ所以上あり 1カ所あり 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

回答者を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。

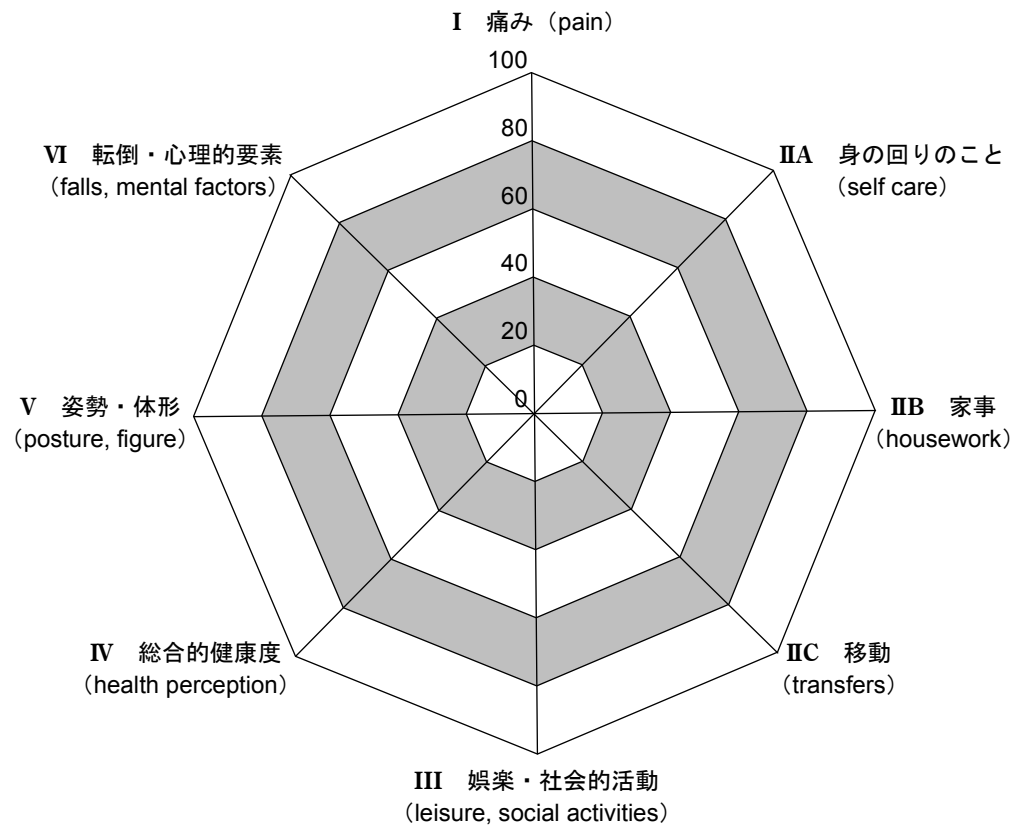
①身長_____cm ②体重_____kg ③Arm span_____cm

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/2000/2000Osteoporosis111htm.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) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Cohort profile: research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability study. *Int J Epidemiol* 2010; 39: 988-95.
- 6) 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 disability study. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 620-8.
- 7) 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.
- 8) 折茂肇, 細田裕, 白木正孝ほか. 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.
- 9) Orimo H, Hosoda Y, Fujiwara S, et al. Hip fracture incidence in Japan. *J Bone Miner Metab* 1991; 9(suppl): 15-9.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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, 吉村典子, 清野佳紀, 江見充, 羽田明, 鈴木隆雄, 細井孝之, 宮尾益理子. 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.
- 13) Orimo H, Hashimoto T, Sakata K, et al. Trends in the incidence of hip fracture in Japan, 1987-1997: the third nationwide survey. *J Bone Miner Metab* 2000; 18: 126-31.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 99-105.
- 17) 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; DOI 10.1007/s11657-006-0007-0.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 鈴木隆雄. 大腿骨頸部骨折の国際比較. *Clinical Calcium* 1999; 9: 1182-3.
- 22) Dhanwal DK, Cooper C, Dennison EM. Geographic variation in osteoporotic hip fracture incidence: the growing importance of asian influences in coming decades. *J Osteoporos* 2010; 2: 757102.
- 23) Bow CH, Cheung E, Cheung CL, et al. Ethnic difference of clinical vertebral fracture risk. *Osteoporos Int* 2011; 2 [Epub ahead of print].
- 24) 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.
- 25) Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, et al. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis

- Study (LAVOS). *Osteoporos Int* 2009; 20: 275-82.
- 26) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
 - 27) Zaidi M, Turner CH, Canalis 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.
 - 28) Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276-87.
 - 29) Yoshimura N, Hashimoto T, Sakata K, et al. 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.
 - 30) Iki M, Akiba T, Matsumoto T, et al. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 981-91.
 - 31) 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.
 - 32) Dawson-Hughes B. Calcium throughout the life cycle. *Calcium in Human Health*, chapter 2006; 24: 371-85.
 - 33) Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC et al. Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 1970; 2: 535-7.
 - 34) Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-61.
 - 35) 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.
 - 36) 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 (Phila Pa 1976)* 2009; 34: 1464-9.
 - 37) Takada J, Beck TJ, Iba K, et al. Structural trends in the aging proximal femur in Japanese postmenopausal women. *Bone* 2007; 41: 97-102.
 - 38) 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* 2010; 21: 195-214.
 - 39) Wang X, Shen X, Li X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002; 31: 1-7.
 - 40) Tang SY, Vashishth D. Non-enzymatic glycation alters microdamage formation in human cancellous bone. *Bone* 2010; 46: 148-54.
 - 41) 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.
 - 42) Saito M, Fujii K, Soshi S, et al. 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.
 - 43) Blouin S, Thaler HW, Korninger C, et al. Bone matrix quality and plasma homocysteine levels. *Bone* 2009; 44: 959-64.
 - 44) Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31: 266-300.
 - 45) 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.
 - 46) 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.
 - 47) 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). *Osteoporosis Jpn* 1996; 4: 643-53.
 - 48) Ensrund KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J Am Geriatr Soc* 2009; 48: 241-9.
 - 49) 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.
 - 50) 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.
 - 51) 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.
 - 52) 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. *Osteoporos Jpn* 2003; 11: 859-66.
 - 53) 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.
- 54) 折茂肇, 林泰史, 福永仁夫ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000 年度改訂版). 日骨代謝誌 2001; 18: 76-82.
 - 55) Kanis JA, on behalf of the World Health Organisation Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases; University of Sheffield: 2007.
 - 56) 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.
 - 57) 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.
 - 58) 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.
 - 59) 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.
 - 60) 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.
 - 61) 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.
 - 62) 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.
 - 63) 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.
 - 64) 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.
 - 65) Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. Osteoporos Int 1998; 8: 261-7.
 - 66) 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.
 - 67) van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, et al. Epidemiology of fractures in England and Wales. Bone 2001; 29: 517-22.
 - 68) 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.
 - 69) 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.
 - 70) 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.
 - 71) 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.
 - 72) 細井孝之, 福永仁夫 編. 検診の実際: 折茂 肇監修. 骨粗鬆症検診・保健指導マニュアル. ライフサイエンス出版; 東京: 2009.
 - 73) 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.
 - 74) Aerssens J. Polymorphisms of the VDR, ER and COLIA1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. Osteoporos Int 2000; 11: 583-91.
 - 75) Kanis JA. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone 2004; 35: 1029-37.
 - 76) 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.
 - 77) 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.
 - 78) 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.
- 79) 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.
 - 80) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/sessyu-kijun.html>
 - 81) Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 155-62.
 - 82) Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005; 16: 737-42.
 - 83) 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.
 - 84) Michaelsson K, Bergstrom R, Mallmin H, et al. Screening for osteopenia and osteoporosis: Selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996; 6 120-6.
 - 85) 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.
 - 86) Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 699-705.
 - 87) Fujiwara S, et al. Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. *Current Therapeutic Res* 2001; 62 586-594.
 - 88) 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.
 - 89) 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.
 - 90) 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.
 - 91) 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.
 - 92) 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.
 - 93) 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.
 - 94) Miller P, Lukert B, Broy S, et al. Management of postmenopausal osteoporosis for primary care. *Menopause* 1998; 5: 123-31.
 - 95) 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.
 - 96) 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.
 - 97) Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, et al. Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004; 292: 2890-900.
 - 98) 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.
 - 99) 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.
 - 100) 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.
 - 101) 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.
 - 102) 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.
 - 103) Leech JA, Dulberg C, Kellie S, et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 68-71.
 - 104) 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.
 - 105) National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Belle Mead, NJ: Excerpta Medica Inc; 1998.
 - 106) 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.
 - 107) Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, et al. Official positions of the international society for clinical densitometry. *J Clin Densitom* 2004; 7: 1-6.

- 108) 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.
- 109) 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.
- 110) 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.
- 111) 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.
- 112) Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-5.
- 113) 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.
- 114) 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.
- 115) 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.
- 116) 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.
- 117) 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.
- 118) 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.
- 119) 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.
- 120) 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 dual-energy X-ray absorptiometry data. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2297-304.
- 121) 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.
- 122) Inoue T, Kusida K, Miyamoto T, et al. Quantitative assessment of bone density. *J Jpn Orthop Assoc* 1983; 57: 1923-36.
- 123) 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.
- 124) Langton CM, Palmmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984; 13: 89-91.
- 125) 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.
- 126) 曾根照喜. QUS使用の実際; QUSの原理. *Osteoporosis Jpn* 2005; 13: 21-3.
- 127) 楊鴻生. 標準化の基となった各 QUS 機器の測定結果. *Osteoporosis Jpn* 2009; 17: 165-9.
- 128) 山崎薫. QUS使用の実際; QUS装置. *Osteoporosis Jpn* 2005; 13: 25-6.
- 129) 友光達志. QUS使用の実際; QUSの測定法. *Osteoporosis Jpn* 2005; 13: 27-30.
- 130) 藤原佐枝子. QUS使用の実際; 臨床応用—骨折のリスク評価—. *Osteoporosis Jpn* 2005; 13: 43-4.
- 131) Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, et al. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationship with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int* 1997; 7: 89-99.
- 132) Gluer CC, Eastell R, Reid DM, et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in population based sample; The OPUS study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 782-93.
- 133) Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629-34.
- 134) 伊東昌子. QUS使用の実際; 臨床応用—臨床的意義. *Osteoporosis Jpn* 2005; 13: 36-8.
- 135) 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.
- 136) 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.
- 137) 真田光博, 坂下知久, 児玉一郎ほか. 閉経婦人に対する

- 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。Osteoporosis Jpn 1997; 5: 435-7.
- 138) 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.
- 139) 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。日放線技学誌 1999; 55: 165-87.
- 140) Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8: 1137-48.
- 141) 山本吉蔵ほか. 椎体計測のための罫線設定と pointing の基準。整形外科 1995; 46: 5-17.
- 142) Kiel D. Assessing vertebral fractures. National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. J Bone Miner Res 1995; 10: 518-23.
- 143) 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.
- 144) Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA 1999; 282: 1344-52.
- 145) 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.
- 146) Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000; 109: 267-76.
- 147) Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2004; 350: 459-68.
- 148) 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.
- 149) Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241-9.
- 150) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al. Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: a 3-year follow-up study. J Bone Miner Metab 2004; 22: 462-8.
- 151) 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.
- 152) 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.
- 153) 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.
- 154) 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。Osteoporosis Jpn 2003; 11: 747-50.
- 155) 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.
- 156) 中野哲雄. 椎体圧迫骨折の診断。整形・災害外科 2006; 49: 771-8.
- 157) 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.
- 158) 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.
- 159) 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.
- 160) 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.
- 161) 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.
- 162) 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.
- 163) 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.
- 164) Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 97-104.
- 165) 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.
- 166) 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.
- 167) 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.
- 168) 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.
- 169) Dawson-Hughes B, Harris SS, Rasmussen H, et al. Effect of dietary protein supplements on calcium excretion in healthy older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1169-73.
- 170) Ortolani S, Scotti A, Cherubini R. Rapid suppression of bone resorption and parathyroid hormone secretion by acute oral administration of calcium in healthy adult men. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 353-8.
- 171) 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.
- 172) 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.
- 173) 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.
- 174) 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.
- 175) Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-13.
- 176) Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med* 2007; 147: 541-8.
- 177) Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1009-20.
- 178) Consensus Development Conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.
- 179) 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.
- 180) 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.
- 181) 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.
- 182) 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.
- 183) 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.
- 184) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004; 35: 375-82.
- 185) Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003; 254: 572-83.
- 186) 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.
- 187) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777-87.
- 188) Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ. Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 883-93.
- 189) Joakimsen RM, Magnus JH, Fonnebo V, et al. Physical activity and predisposition for hip fractures: a review. *Osteoporos Int* 1997; 7: 503-13.
- 190) 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.
- 191) 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.
- 192) 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.
- 193) Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11: 985-1009.
- 194) 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.
- 195) Seeman E, Hopper JL, Young NR, et al. Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. *Am J Physiol* 1996; 270: E320-7.
- 196) Harris M, Nguyen TV, Howard GM, et al. Genetic and environmental correlations between bone formation and bone mineral density: a twin study. *Bone* 1998; 22: 141-5.
- 197) Arden NK, Spector TD. Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 2076-81.
- 198) Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1-9.
- 199) 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.
- 200) 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.
- 201) 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.
- 202) Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
- 203) Ilich JZ, Badenhop NE, Matkovic V. Primary prevention of osteoporosis: pediatric approach to disease of the elderly. *Womens Health Issues* 1996; 6: 194-203.
- 204) Carrie Fassler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 811-24.
- 205) Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 22-8.
- 206) 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.
- 207) Southard RN, Morris JD, Mahan JD, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991; 179: 735-8.
- 208) Eastell R, Lambert H. Diet and healthy bones. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 400-4.
- 209) Ondrak KS, Morgan DW. Physical activity, calcium intake and bone health in children and adolescents. *Sports Med* 2007; 37: 587-600.
- 210) 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.
- 211) 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.
- 212) 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.
- 213) 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.
- 214) 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.
- 215) 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.

- 216) 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.
- 217) Courteix D, Jaffre C, Lespessailles E, et al. Cumulative effects of calcium supplementation and physical activity on bone accretion in premenarchal children: a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Int J Sports Med* 2005; 26: 332-8.
- 218) 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.
- 219) Langlois JA, Mussolino 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.
- 220) 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.
- 221) 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.
- 222) Moayeri 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.
- 223) Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD000333.
- 224) Martyn-St James M, Carroll S. High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1225-40.
- 225) Martyn-St James M, Carroll S. Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 2008; 43: 521-31.
- 226) 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.
- 227) 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.
- 228) 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.
- 229) 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.
- 230) Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 1999-2006.
- 231) 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.
- 232) 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.
- 233) 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.
- 234) 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.
- 235) 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.
- 236) 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.
- 237) 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.
- 238) 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.
- 239) 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.
- 240) 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.
- 241) 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.
- 242) 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. *Osteoporosis Jpn* 2010; 18: 182-5.
- 243) 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.
- 244) 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.
- 245) 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 EPiSEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1045-51.
- 246) 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.
- 247) Cecil RL, Archer BH. Arthritis of the menopause. *JAMA* 1925; 84: 75-9.
- 248) 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.
- 249) 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.
- 250) 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.
- 251) Cummings 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.
- 252) 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.
- 253) 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.
- 254) 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.
- 255) 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.
- 256) 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.
- 257) 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.
- 258) Fogelman I, Blake GM. Different approaches to bone densitometry. *J Nucl Med* 2000; 41: 2015-25.
- 259) Cranney A, Tugwell P, Wells G, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. I. Systematic reviews of randomized trials in osteoporosis: introduction and methodology. *Endocr Rev* 2002; 23: 496-507.
- 260) 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.
- 261) Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 283-91.
- 262) 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.
- 263) 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.
- 264) 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.
- 265) 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会. 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 (2004年版). *Osteoporosis Jpn* 2004; 12: 191-207.
- 266) Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11 Suppl 6: S2-17.
- 267) Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV, et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone. *Bone* 2009; 45: 1053-8.
- 268) A-TOP 研究会 (<http://www.a-top.jp>).
- 269) 白木正孝, 黒田龍彦. 薬剤の併用療法の実態と骨粗鬆症至適療法研究 (A-TOP study) の紹介. *Medical Practice* 2004; 21: 1731-4.
- 270) 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.
- 271) Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37: 53-72.
- 272) Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann Med* 2001; 33: 375-84.
- 273) 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.
- 274) 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.
- 275) 高橋栄明, 岩谷力, 揖場和子ほか. 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.
- 276) 高橋栄明, 岩谷力, 揖場和子ほか. 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.
- 277) Cooper C, Fogelman I, Melton LJ 3rd. Bisphosphonates and vertebral fracture: an epidemiological perspective. *Osteoporos Int* 1991; 2: 1-4.
- 278) 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.
- 279) 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.
- 280) 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.
- 281) 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.
- 282) 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. *Osteoporosis Jpn* 2001; 9: 477-9.
- 283) 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. *Osteoporosis Jpn* 2001; 9: 480-4.
- 284) 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.
- 285) 楊鴻生. 骨粗鬆症における QOL 評価の役割. *Medicament News* 2003; 1753: 5-8.
- 286) 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.
- 287) 楊鴻生. 薬物と QOL. *骨粗鬆症治療* 2004; 3: 115-21.
- 288) 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.
- 289) 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.
- 290) Tanaka S, Endo N, Tsujino K. Effects of calcitonin treatment in patients with osteoporosis who developed acute lumbago due to a new vertebral fracture. *ECCE011-IOh*. 2010.
- 291) 太田博明. 第 12 回日本骨粗鬆症学会発表. 2010.
- 292) 太田博明. 第 13 回日本骨粗鬆症学会発表. 2011.
- 293) Sunyecz JA, Weisman SM. The role of calcium in osteoporosis drug therapy. *J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 180-92.
- 294) Nieves JW, Komer 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.
- 295) 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 2010 年版. 第一出版, 東京, 2009; 195-8.
- 296) 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.
- 297) Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, et al. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2: CD005119.
- 298) Xu L, McElduff P, D'Este C, et al. 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.
- 299) 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.
- 300) 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.
- 301) Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
- 302) 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.
- 303) Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 341: c3691. doi: 10.1136/bmj.c3691.
- 304) 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.
- 305) 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.
- 306) 上西一弘, 石田裕美, 津川尚子ほか. 簡易ビタミンK摂取調査表の作成とその有効性の検討. *Osteoporosis Jpn* 2011; 19: 513-8.
- 307) 齋藤充. 栄養と骨 水溶性ビタミン (I) . *Clinical Calcium* 2009; 19: 1192-9.
- 308) WHO scientific group. WHO Technical Report Series 921 Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization; Geneva 2003.
- 309) International Osteoporosis Foundation (<http://www.iofbonehealth.org/patients-public/about-osteoporosis/prevention/nutrition.html>).
- 310) Wolff I, van Croonenborg J, Kemper HCG, et al. The effect of exercise training programs on bone mass. A meta-analysis of published controlled trials in pre-and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999; 9: 1-12.
- 311) Lee K, Jessop H, Suswillo R, et al. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature* 2003; 424: 389.
- 312) Recker R, Lappe J, Davies KM, et al. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1628-33.
- 313) Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 81-8.
- 314) Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997; 7: 331-7.
- 315) Whipple TJ, Le BH, Demers LM, et al. Acute effects of moderate intensity resistance exercise on bone cell activity. *Int J Sports Med* 2004; 25: 496-501.
- 316) Englund U, Littbrand H, Sondell A, et al. A 1-year combined weight-bearing training program is beneficial for bone mineral density and neuromuscular function in older women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1117-23.
- 317) 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.
- 318) Bassey EJ, Ramsdale SJ. Weight-bearing exercise and ground reaction forces: a 12-month randomized controlled trial of effects on bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Bone* 1995; 16: 469-76.
- 319) Bravo G, Gauthier P, Roy PM, et al. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 756-62.
- 320) Kerr D, Morton A, Dick I, et al. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 218-25.
- 321) Mayoux-Benhamou MA, Bagheri F, Roux C, et al. Effect of psoas training on postmenopausal lumbar bone loss: a 3-year follow up study. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 348-53.
- 322) Heinonen A, Kannus P, Sievanen H, et al. Good maintenance of high-impact activity-induced bone gain by voluntary, unsupervised exercises: An 8-month follow-up of a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 125-8
- 323) Uusi-Rasi K, Kannus P, Cheng S, et al. Effect of alendronate and exercise on bone and physical performance of postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Bone* 2003; 33: 132-43.
- 324) Chan K, Qin L, Lau M, et al. A randomized, prospective study of the effects of Tai Chi Chun exercise on bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85: 717-22.
- 325) Kerr D, Ackland T, Maslen B, et al. Resistance training over 2 years increases bone mass in calcium-replete postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 175-81.

- 326) Vincent KR, Braith RW. Resistance exercise and bone turnover in elderly men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 17-23.
- 327) Milliken LA, Going SB, Houtkooper LB, et al. Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in post menopausal women with and without hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 478-84.
- 328) Kontulainen S, Heinonen A, Kannus P, et al. Former exercisers of an 18-month intervention display residual aBMD benefits compared with control women 3.5 years post-intervention: a follow-up of a randomized controlled high-impact trial. *Osteoporos Int* 2004; 15: 248-51.
- 329) Judge JO, Kleppinger A, Kenny A et al. Home-based resistance training improves femoral bone mineral density in women on hormon therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1096-108.
- 330) Korpelainen R, Keimänen-Kiukaanniemi S, Heikkinen J, et al. Effect of impact exercise on bone mineral density in elderly women with low BMD: a population-based randomized controlled 30-month intervention. *Osteoporos Int* 2006; 17: 109-18.
- 331) Bergstrom I, Landgren B, Brinck J, et al. Physical training preserves bone mineral density in postmenopausal women with forearm fractures and low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2008; 19: 177-83.
- 332) 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.
- 333) Carter ND, Khan KM, McKay HA, et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis. *CMAJ* 2002; 167: 997-1004.
- 334) Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, et al. Group treatment improves trunk strength and psychological status in older women with vertebral fractures: results of a randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1471-8.
- 335) Hourigan SR, Nits JC, Braue SG, et al. Positive effects of exercise on falls and fracture risk in osteopenic women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1077-86.
- 336) Papaioannou A, Adachi JD, Winegard K, et al. Efficacy of home-based exercise for improving quality of life among elderly women with symptomatic osteoporosis-related vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2003; 14: 677-82.
- 337) Devereux K, Robertson, Briffa DN, et al. Effect of a water-based program on women 65 years and over: A randomized controlled trial. *Aust J Physiother.* 2005; 51: 102-8.
- 338) Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL, et al. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2007; 18: 419-25.
- 339) 7-7 Sakamoto K, Nakamura T, Haghino H et al. Effect 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.
- 340) Basford JR, Sheffield CG, Harmsen WS. Laser therapy: a randomized, controlled trial of the effects of low-intensity Nd: YAG laser irradiation on musculoskeletal back pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 647-52.
- 341) 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.
- 342) 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.
- 343) 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* 2010; 468: 735-40.
- 344) 井上哲郎, 高橋栄明, 伊丹康人ほか. 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.
- 345) 三浦隆行, 井上哲郎, 丹羽滋郎ほか. 骨粗鬆症に伴う腰背痛に対するエルカトニン長期投与の臨床効果. *診療と新薬* 1995; 32: 344-65.
- 346) Papadokostakis G, Damilakis J, Mantzouranis E, et al. The effectiveness of calcitonin on chronic back pain and daily activities in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur Spine J* 2006; 15: 356-62.
- 347) 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.
- 348) 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.

- 349) 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.
- 350) Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ* 2006; 175: 52-9.
- 351) 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.
- 352) 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.
- 353) 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.
- 354) 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.
- 355) 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.
- 356) 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.
- 357) 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.
- 358) 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.
- 359) 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.
- 360) Carter ND, Khan KM, Petit MA, et al. Results of a 10 week community based strength and balance training programme to reduce fallrisk fractures: a randomised controlled trial in 65-75 year old women with osteoporosis. *Br J Sports Med* 2001; 35: 348-51.
- 361) Hans D, Genton L, Drezner MK, et al. Monitored impact loading of the hip: initial testing of home-use device. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 112-23.
- 362) Villareal DT, Steger-May K, Schechtman KB, et al. Effects of exercise training on bone mineral density in frail older women and men: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 2004; 33: 309-12.
- 363) Karinkanta S, Heimonen A, Sievanen H, et al. A multi-component exercise regimen to prevent functional decline and bone fragility in home-dwelling elderly women: randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2007; 18: 453-62.
- 364) Arnold CM, Busch AJ, Schachter C, et al. A randomized clinical trial of aquatic versus land exercise to improve balance, function and quality of life in older women with osteoporosis. *Physiother Can* 2008; 60: 296-306.
- 365) Solomon DH, Avon J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2414-9.
- 366) 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.
- 367) 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.
- 368) Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, et al. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. *Bone* 2007; 41: 882-7.
- 369) 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.
- 370) Berecki-Gisolf J, Hockey R, Dobson A. Adherence to bisphosphonate treatment by elderly women. *Menopause* 2008; 15: 984-90.
- 371) Ringe JD, Christodoulakos GE, Mellstrom D, et al. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Current Med Res Opinion* 2007; 23: 2677-87.
- 372) 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.
- 373) Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, et al. Patient adherence to osteoporosis medications. *Drugs Aging* 2007; 24: 37-55.
- 374) 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.
- 375) 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.
- 376) 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.
- 377) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, et al. The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis: A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63: 606-20.
- 378) 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.
- 379) 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.
- 380) 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.
- 381) 日本産科婦人科学会, 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.
- 382) 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.
- 383) 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: 490-500.
- 384) Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010; 362: 1761-71.
- 385) Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1479-91.
- 386) 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.
- 387) Bashutsuki JD, Eber RM, Kinney JS, et al. Teriparatide and osseous regression in the oral cavity. *New Engl J Med* 2010, Oct 16 (10.1056/NEJMMoa 1005361)
- 388) Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010; 363: 2473-4.
- 389) Lamke B, Sjoberg HE, Sylven M. Bone mineral content in women with Colles' fracture: effect of calcium supplementation. *Acta Orthop Scand* 1978; 49: 143-6.
- 390) 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.
- 391) 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.
- 392) 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.
- 393) Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878-83.
- 394) 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.
- 395) 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.
- 396) 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.
- 397) 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.
- 398) Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 1994; 124: 1060-4.
- 399) 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.
- 400) Aloia JE, Vaswani A, Yeh JK, et al. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss. *Ann Intern Med* 1994; 120: 97-103.
- 401) Prince R, Devine A, Dick I, et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1068-75.
- 402) 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.
- 403) 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.
- 404) Reid IR, Mason B, Home A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006; 119: 777-85.
- 405) Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
- 406) 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.
- 407) 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.
- 408) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 409) Board of the International Menopause Society, Pines A, Sturdee DW, et al. IMS updated recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10: 181-94.
- 410) North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17: 242-55.
- 411) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (7 Suppl 1): s1-s66.
- 412) Doren M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women: a meta-analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 1737-46.
- 413) Bone HG, Greenspan SL, McKeever C. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 720-6.
- 414) 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.
- 415) 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.
- 416) 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.
- 417) Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, et al. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1042-8.
- 418) 久光製薬社内資料.
- 419) Schaefer 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.
- 420) Minaguchi H, Uemura T, Shirasu K, et al. Effect of estradiol on bone loss in postmenopausal Japanese women: a multicenter prospective open study. *J Obstet Gynaecol Res* 1996; 22: 259-65.
- 421) Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
- 422) Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001; 2: 7.
- 423) 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.
- 424) Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized

- controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Transdermal Estradiol Investigator Group. Obstet Gynecol* 1999; 94: 330-6.
- 425) McKeever C, McIlwain H, Greenwald M, et al. An estradiol matrix transdermal system for the prevention of postmenopausal bone loss. *Clin Ther* 2000; 22: 845-57.
- 426) Notelovitz M, John VA, Good WR. Effectiveness of Alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women. *Menopause* 2002; 9: 343-53.
- 427) Bjarnason NH, Byrjalsen I, Hassager C, et al. Low doses of estradiol in combination with gestodene to prevent early postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 550-60.
- 428) 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.
- 429) Arrenbrecht S, Boermans AJ. Effects of transdermal estradiol delivered by a matrix patch on bone density in hysterectomized, postmenopausal women: a 2-year placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2002; 13: 176-83.
- 430) 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. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- 431) Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117:1-9.
- 432) Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet* 1997; 16: 391-6.
- 433) 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.
- 434) Shikari 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.
- 435) 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.
- 436) 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.
- 437) 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.
- 438) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257-64.
- 439) 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.
- 440) 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.
- 441) 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.
- 442) 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.
- 443) Ott SM, Chesnut CH 3rd. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 267-74.
- 444) 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.
- 445) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Metaanalyses 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.
- 446) 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.
- 447) Tilyard MW, Spears GF, Thompson J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357-62.
- 448) Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue

- decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265-9.
- 449) 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.
- 450) Hatakeyama S, Nagashima S, Imai N, et al. Synthesis and biological evaluation of a 3-positon epimer of 1 α , 25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy) vitamin D₃ (ED-71). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 222-6.
- 451) 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.
- 452) 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「9.臨床に関する概括評価」
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100025/index.html>
- 453) 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.
- 454) Shearer MJ, Vitamin K. *Lancet* 1995; 345: 229-34.
- 455) 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.
- 456) 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.
- 457) 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.
- 458) 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.
- 459) 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.
- 460) Purwosunu Y, Muharram, Rachman IA, et al. Vitamin K₂ treatment for postmenopausal osteoporosis in Indonesia. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 230-4.
- 461) 折茂肇, 藤田拓男, 小野村敏信ほか. 骨粗鬆症に対留守 Ea-0167 (Menatetrenone) の臨床評価 - アルファカルシド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.
- 462) 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.
- 463) 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.
- 464) 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.
- 465) 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.
- 466) 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.
- 467) 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.
- 468) Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease, Fourth Edition: From the Laboratory to the Patient. Academic Press. Sandiego; 2000.
- 469) 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.
- 470) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, et al. Therapeutic effects of alendronate 35 mg once weekly and 5 mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 382-8.
- 471) 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.
- 472) 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.
- 473) 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.
- 474) 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; CD003376.
- 475) 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顎骨壊死に対するポジションペーパー. 大阪大学出版会; 2010: 吹田.
- 476) 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.
- 477) Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364: 1728-37.
- 478) 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.
- 479) Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32: 219-28.
- 480) 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.
- 481) Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304: 657-63.
- 482) 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.
- 483) 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.
- 484) 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.
- 485) 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.
- 486) Lyritis GP, Tsakalacos N, Paspali I, et al. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: A four-year study. *Clin Rheumatol* 1997; 16: 354-60.
- 487) 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.
- 488) 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.
- 489) 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.
- 490) 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.
- 491) 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.
- 492) Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-9.
- 493) 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.
- 494) 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.
- 495) Bone HG, Hosking D, Devoetaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
- 496) 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.
- 497) Antonucci 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.

- 498) Bonnick SL, Beck TJ, Cosman F, et al. DXA-based hip structural analysis of once-weekly bisphosphonate-treated postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporos Int* 2009; 20: 911-21.
- 499) Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. IX: Summary of meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-8.
- 500) Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.
- 501) 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.
- 502) 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.
- 503) 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.
- 504) 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.
- 505) Kawate H, Ohnaka K, Adachi M, et al. Alendronate improves QOL of postmenopausal women with osteoporosis. *Clinical Interventions in Aging* 2010; 5: 123-31.
- 506) Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. III. Meta-Analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517-523.
- 507) Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1895-900.
- 508) 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.
- 509) 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.
- 510) 太田博明, 板橋明, 梅村俊ほか. 男性骨粗鬆症患者を含む日常診療レベルにおけるリセドロネート錠 2.5mg の安全性と有効性の検討—製造販売後調査から—. *Osteoporosis Jpn* 2010; 18:745-53.
- 511) 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.
- 512) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
- 513) 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.
- 514) 西沢良記. ミノドロネート水和物後期第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.
- 515) 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.
- 516) 萩野浩. 日本人骨粗鬆症患者におけるミノドロネートの骨折予防効果に対する検討. *Clinical Calcium* 2009; 19: 75-84.
- 517) 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. *Osteoporosis Jpn* 2010; 18: 739-44.
- 518) Ito M, Sone T, Fukunaga M. Effect of minodronic acid hydrate on hip geometry in Japanese women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2010; 28: 334-41.
- 519) 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. *Osteoporosis Jpn* 2010; 18: 303-8.
- 520) 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ネート水和物(ボノテオ錠)の初期治療効果に関する検討(第2報) 疼痛緩解効果に関する検討. *新薬と臨床* 2010; 59: 939-49.
- 521) Norris JD, Paige LA, Christensen DJ, et al. Peptide antagonists of the human estrogen receptor. *Science* 1999; 285: 744-6.
- 522) 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.
- 523) 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.
- 524) 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.
- 525) 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.
- 526) 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.
- 527) Iikuni N, Hamaya E, Nihojima S, et al. The safety and effectiveness profile of raloxifene in long-term prospective observational study. *J Bone Miner Metab* 2010 Submitted.
- 528) Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, et al. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006; 17: 313-6.
- 529) 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.
- 530) 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.
- 531) 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.
- 532) 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.
- 533) 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: 522-32.
- 534) Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, et al. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. *Ann Intern Med* 2008; 148: 637-46.
- 535) 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.
- 536) 楊鴻生, 浜谷越郎, 飯國紀子, 高垣範子, 山本尚功, 竹綱正典, 宮内章光, 宗和秀明, 漆原尚巳, 田中清. ラロキシフェン塩酸塩の閉経後骨粗鬆症患者に対する QOL の評価. *Osteoporosis Japan* 2010; 18 Suppl.
- 537) Grady D, Cauley JA, Stock JL, et al. Effect of Raloxifene on all-cause mortality. *Am J Med* 2010; 123: 469.e1-7.
- 538) Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate : a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005; 146 : 3999-4008.
- 539) 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.
- 540) 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.
- 541) de Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010; 13: 210-8.
- 542) 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.
- 543) 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.
- 544) 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* 2011; DOI: 10.1007/s00198-011-1691-1.
- 545) 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.
- 546) 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.
- 547) 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.
- 548) 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: 261-82.
- 549) Orimo H, Morii H, Inoue T, et al. Effect of elcatonin on involuntional osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 1996; 14: 73-8.
- 550) 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.
- 551) Meschia M, Brincat M, Barbacini P, et al. A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 17-20.
- 552) Fujita T, Fujii Y, Goto B, et al. A three-year comparative trial in osteoporosis treatment: Effect of combined alfacalcidol and elcatonin. *J Bone Miner Metab* 1997; 15: 223-6.
- 553) 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.
- 554) 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.
- 555) 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.
- 556) 中野哲雄. 骨粗鬆症の診断と治療 骨粗鬆症性椎体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. *Osteoporosis Jpn* 2011; 19: 279-84.
- 557) 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. *Osteoporosis Jpn* 2008; 333-41.
- 558) Yoh K, Tanaka K, Ishikawa A, et al. Health-related quality of life (HRQOL) in Japanese osteoporotic patients and its improvement by elcatonin treatment. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 167-73.
- 559) 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.
- 560) 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. *Osteoporosis Jpn* 2009; 17: 692-6.
- 561) 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.
- 562) Hodsman AB, Kiesel 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.
- 563) 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.
- 564) 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.
- 565) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover 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.
- 566) 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.
- 567) 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.
- 568) 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.
- 569) 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.
- 570) 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.
- 571) 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.
- 572) 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.
- 573) 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.
- 574) 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.
- 575) 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 unfractionated bone cells. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 206-9.
- 576) 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.
- 577) 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.
- 578) 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.
- 579) 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.
- 580) 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.
- 581) Attila B, Kovacs A. Efficacy of ipriflavone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Agents Actions* 1994; 41: 86-7.
- 582) 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.
- 583) Alexanderson P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled study. *JAMA* 2001; 285: 1482-8.
- 584) 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.
- 585) Marshall DH, Crilly RG, Nordin BEC. Plasma androstenedione and oestrone levels in normal and osteoporotic postmenopausal women. *Br Med J* 1977; 2: 1177-9.
- 586) 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.
- 587) 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 post-menopause. *Maturitas* 1989; 11: 65-73.
- 588) 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.
- 589) Nordin BEC, Robertson A, Seemark 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.
- 590) Vermeulen A, Deslypere JP, Paridaens R. Steroid dynamics in the normal and pathologic mammary gland. *J Steroid Biochem* 1985; 23 Suppl: 8.
- 591) 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.
- 592) 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.
- 593) 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.
- 594) Lyritis GP, Androulakis C, Magiasis B, et al. Effect of nandrolone decanoate and 1 α -hydroxy-calciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse, a double-blind clinical trial. *Bone Miner* 1994; 27: 209-17.
- 595) National Osteoporosis Foundation. Clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis 2009. http://www.nof.org/sites/default/files/pdfs/NOF_Clinician_Guide2009_v7.pdf
- 596) Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2010; 182: 1864-73.
- 597) Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2002; 56: 565-9.
- 598) Binkley N, Krueger D. Combination therapy for osteoporosis: considerations and controversy. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 61-5.
- 599) Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Min Res* 2001; 16: 925-31.
- 600) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate or combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15.
- 601) 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
- 602) Heckman GA, Papaioannou A, Sebaldt RJ, et al. Effect of vitamin D on bone mineral density of elderly patients with osteoporosis responding poorly to bisphosphonates. *BMC Musculoskelet Disord* 2002; 3: 6.
- 603) Albright F. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams & Wilkins, Baltimore, 1948.
- 604) Nordin BEC. Metabolic bone and stone disease. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1973.
- 605) Riggs BL, Melton LJ III. Medical Progress Involuntional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-86.
- 606) Black DM, Arden NK, Palermo L et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 821-8.
- 607) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 624-9.
- 608) Melton LJ III, Atkinson EJ, Cooper C, et al. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999; 10: 214-21.
- 609) Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526-36.
- 610) Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 380-86.
- 611) Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993; 91: 1769-74.
- 612) Plantalech L, Guillaumont M, Leclercq M, et al. Impaired carboxylation of serum osteocalcin in elderly women. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1211-6.
- 613) Luukinen H, Kakonen SM, Pettersson K, et al. Strong prediction of fractures among older adults by the ratio of carboxylated to total serum osteocalcin. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2473-8.
- 614) 白木正孝, 青木長寿, 山崎典美ほか. 電気化学発光免疫法による血清中低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC) 測定キットの臨床的有用性の検討—カットオフ値の設定と骨粗鬆症患者におけるビタミン K2 剤選択時の有用性の検討. *医学と薬学* 2007; 57: 537-46.
- 615) MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008; 148: 197-213.
- 616) 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.
- 617) 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.
- 618) 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.
- 619) 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.
- 620) 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.
- 621) 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.
- 622) 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.
- 623) 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.
- 624) 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.
- 625) 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.
- 626) 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.
- 627) 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.
- 628) 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.
- 629) 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.
- 630) 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.
- 631) Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 38-44.
- 632) 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.
- 633) 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.
- 634) Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145-58.
- 635) Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 1-19.
- 636) 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2007; 東京: 東京医学社.
- 637) 深川雅史編.慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-MBD) -ガイドラインサポートハンドブック 2007; 大阪: 医薬ジャーナル社.
- 638) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
- 639) Khosla S, Melton J 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N103-7.
- 640) Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med* 2004; 255: 108-14.
- 641) Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-50.
- 642) Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-9.
- 643) Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-72.
- 644) 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.
- 645) Sankaran S, Gamble G, Bolland M, et al. Skeletal effects

- of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1653-62.
- 646) Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 351-65.
- 647) Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 373-81.
- 648) Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2122-6.
- 649) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16: 581-9.
- 650) van Staa TP, Geusens P, Bijlsma WJ, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3104-12.
- 651) Furuya T, Kotake S, Inoue E, et al. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: A prospective 54-month observational study. *J Rheumatol* 2007; 34: 303-10.
- 652) Furuya T, Kotake S, Inoue E, et al. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 499-505.
- 653) Maghraoui AE, Rezqi A, Mounach A, et al. Prevalence and risk factors of vertebral fractures in women with rheumatoid arthritis using vertebral fracture assessment. *Rheumatology* 2010; 49: 1303-10.
- 654) 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 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1898-1901.
- 655) D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1456-63.
- 656) Forsblad d'Elia H, Christgau S, Mattsson LA, et al. Hormone replacement therapy, calcium and vitamin D3 versus calcium and vitamin D3 alone decreases markers of cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R457-68.
- 657) Hasegawa J, Nagashima M, Yamamoto M, et al. Bone resorption and inflammatory inhibition efficacy of intermittent cyclical etidronate therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 474-9.
- 658) Valleala H, Laasonen L, Koivula M, et al. Two year randomized controlled trial of etidronate in rheumatoid arthritis: changes in serum aminoterminal telopeptides correlate with radiographic progression of disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 468-73.
- 659) Mawatari T, Miura H, Hamai S, et al. Vertebral strength changes in rheumatoid arthritis patients treated with alendronate, as assessed by fine element analysis of clinical computed tomography scans. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3340-9.
- 660) 中山久徳, 萩原太, 當間重人. 関節リウマチ患者における薬物療法の効果 (薬剤介入前向き試験 36 カ月成績). *Osteoporosis Jpn* 2007; 15: 13-8.
- 661) Bouillon R, Bex M, Van Herck E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1194-202.
- 662) 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.
- 663) Melton LJ, 3rd, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1334-42.
- 664) Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2380-6.
- 665) Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of fracture in women with type 2 diabetes: the Women's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3404-10.
- 666) 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.
- 667) Botolin S, McCabe LR. Chronic hyperglycemia modulates osteoblast gene expression through osmotic and non-osmotic pathways. *J Cell Biochem* 2006; 99: 411-24.
- 668) Ogawa N, Yamaguchi T, Yano S, et al. The combination of high glucose and advanced glycation end-products (AGEs) inhibits the mineralization of osteoblastic

- MC3T3-E1 cells through glucose-induced increase in the receptor for AGEs. *Horm Metab Res* 2007; 39: 871-5.
- 669) Terada M, Inaba M, Yano Y, et al. Growth-inhibitory effect of a high glucose concentration on osteoblast-like cells. *Bone* 1998; 22: 17-23.
- 670) 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* 2008; 93: 1013-9.
- 671) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Low serum level of the endogenous secretory receptor for advanced glycation end products (esRAGE) is a risk factor for prevalent vertebral fractures independent of bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 2263-8.
- 672) Petit MA, Paudel ML, Taylor BC, et al. Bone mass and strength in older men with type 2 diabetes: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 285-91.
- 673) Dukas L, Schacht E, Stähelin 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.
- 674) 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.
- 675) Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 282-6.
- 676) 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.
- 677) LaCroix AZ, Lee JS, Wu L, et al. Cystatin-C, renal function, and incidence of hip fracture in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1434-41.
- 678) Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 203-10.
- 679) Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1355-62.
- 680) Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, et al. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1547-53.
- 681) Johnell O, Kanis JA, Black DM, et al. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 764-72.
- 682) Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, et al. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430-8.
- 683) Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly Oral Ibandronate Therapy in Postmenopausal Osteoporosis: 1-Year Results From the MOBILE Study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.
- 684) Miller PD, Schwartz EN, Chen P, et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18: 59-68.
- 685) Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 465-83.
- 686) Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, et al. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1801-8.
- 687) Vahedi H, Momtahan S, Olfati G, et al. A case-control study on risk factors of osteoporosis in patients with Crohn's disease. *Arch Iran Med* 2009; 12: 570-5.
- 688) van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1383-9.
- 689) van Staa TP, Geusens P, Pols HA, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *QJM* 2005; 98: 191-8.
- 690) Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 950-3.
- 691) Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1055-9.
- 692) Rueggsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25: 615-20.
- 693) Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ, et al. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 892-8.
- 694) American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations

- for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1496-503.
- 695) Bone and Tooth Society of Great Britain, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment. Royal College of Physicians; London: 2002.
- 696) Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, et al. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1563-6.
- 697) Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345: 941-7.
- 698) Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 2000; 355: 1399-403.
- 699) Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizade Zavareh S, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2008; 31: 409-14.
- 700) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515-26.
- 701) 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.
- 702) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
- 703) Mok CC, Ying KY, To CH, et al. Raloxifene for prevention of glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomised double-blinded placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 778-84.
- 704) Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
- 705) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
- 706) 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.
- 707) 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.
- 708) 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.
- 709) Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2431-42.
- 710) Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 154-79.
- 711) 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.
- 712) 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.
- 713) 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.
- 714) Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1491-8.
- 715) 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 Vol 25, No 18S: 2007; 25: #5015.
- 716) 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.
- 717) 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.
- 718) 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.
- 719) Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 73-82.
- 720) 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.
- 721) 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.
- 722) Coleman RE, Banks LM, Girgis 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.
- 723) Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 181-6.
- 724) 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.
- 725) 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.
- 726) 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.
- 727) 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, quiz 435.
- 728) 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 83.
- 729) 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.
- 730) 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.
- 731) 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.
- 732) 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.
- 733) Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, et al. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br J Cancer* 1997; 75: 602-5.
- 734) 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.
- 735) Gnant M, Mlineritsch 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.
- 736) Brufsky AM, Bosserman 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.
- 737) 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.
- 738) 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.
- 739) 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.
- 740) 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.
- 741) 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.
- 742) 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.
- 743) 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.
- 744) 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.
- 745) 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.
- 746) 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.
- 747) 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.
- 748) 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.
- 749) 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.
- 750) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)
- 751) 大橋靖雄, 荒川義弘 (編著). 臨床試験の進め方 2006; 南江堂.
- 752) Kuroda T, Miyakawa N, Miyazaki T, et al. A-TOP research group/JOINT program. *Nippon Rinsho* 2009; 67: 1017-21.
- 753) 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.
- 754) 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.
- 755) Zethraeus N, Borgstrom F, Strom O, et al. Cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis -- a review of the literature and reference model. *Osteoporos Int* 2007; 18: 9-23.
- 756) Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.
- 757) Strom O, Borgstrom 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.
- 758) 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.
- 759) 萩野浩. 骨粗鬆症治療の費用対効果分析. *日本臨牀* 2002; 60 Suppl 3: 645-54.
- 760) 林泰史. 寝たきり患者数と原因. *Clin Calcium* 1999; 9: 1186-8.
- 761) 太田壽城, 原田敦, 徳田治彦ほか. 日本における大腿部頸部骨折の医療経済. *日老医学会誌* 2002; 39: 483-8.
- 762) 原田敦, 松井康素, 竹村真里枝ほか. 骨粗鬆症の医療経済: 疫学, 費用と介入別費用・効用分析. *日老医学会誌* 2005; 42: 654-7.
- 763) Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, et al. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002; 6: 1-146.
- 764) 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.
- 765) Coyle D, Cranney A, Lee KM, et al. Cost effectiveness

- of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 565-75.
- 766) Sanders KM, Nicholson GC, Watts JJ, et al. Half the burden of fragility fractures in the community occur in women without osteoporosis. *Bone* 2006; 38: 694-700.
- 767) Zethraeus N, Strom O, Borgstrom F, et al. The cost-effectiveness of the treatment of high risk women with osteoporosis, hypertension and hyperlipidemia in Sweden. *Osteoporos Int* 2008; 19: 819-27.
- 768) Strom O, Borgstrom F, Kanis J, et al. Incorporating adherence into health economic modelling of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 23-34.
- 769) 厚生省老人保健福祉局老人保健課. 老人保健法による骨粗鬆症予防マニュアル 2000.

索引

ア行

アルコール摂取 17
 アルファカルシドール 76
 アレンドロネート 86, 102
 医師主導型臨床研究 122
 胃食道逆流 14, 62
 I型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) 29, 59
 I型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) 29, 59
 I型プロコラーゲン-N-プロペプチド (PINP) 29, 59
 イブリフラボン 100
 医療経済 124
 医療面接 12, 16, 31
 飲酒 44
 運動介入 47
 運動指導 44, 66
 運動習慣 16
 運動療法 68
 エアロビクス 66
 栄養指導 44
 エストラジオール 74
 エストリオール 74
 エストロゲン 74
 エチドロネート 84
 エックス線写真(撮影) 24, 27, 35
 エルカトニン 96
 エルデカルシトール 78
 炎症性腸疾患 116
 円背 12, 16, 24
 温熱療法 68

カ行

亀背 19
 カルシウム(薬) 64, 70, 72
 —サブプリメント 64
 カルシトニン(薬) 96
 カルシトリオール 76
 関節リウマチ 112
 鑑別診断 13, 31, 34
 喫煙 17, 44
 逆流性食道炎 14, 82
 結合型エストロゲン 74
 検体採取 30, 59
 光線療法 68

呼吸器疾患 116
 骨塩量 56
 骨芽細胞 6
 骨型アルカリホスファターゼ(BAP) 28, 58
 骨強度 2, 7
 骨—血管連関 15, 115
 骨質 2, 6, 13
 —劣化 3, 6, 114
 骨折 14, 24, 60
 圧迫— 25, 61
 既存— 25, 38, 61
 形態— 14, 25, 61
 新規— 25, 60
 新鮮— 14, 25
 脆弱性— 14, 35
 臨床— 25, 61
 —確率 39
 —危険因子 13, 17, 38, 54
 —の家族歴 16
 骨粗鬆化 12, 24
 骨粗鬆症
 ステロイド性— 116
 続発性— 108
 生活習慣病関連—114
 —検診 39, 48
 —治療の目的 52
 —の危険因子 16
 —の自然経過 8
 —の臨床像 14
 —発生率 4
 —有病率 4
 骨代謝回転 2
 骨軟化症 32
 骨微細構造 6
 骨密度 2
 骨量 2, 8
 最大—(PBM) 42
 低— 13
 —減少 34
 —測定法 49, 56
 —頂値(PBM) 6

サ行

採血・採尿時期 30
 最小有意変化(LSC/MS) 29, 56, 58

サケカルシトニン 96
 自己免疫疾患 116
 歯数 19
 終末糖化産物(AGEs) 6, 114
 手術療法 68
 食事指導 64
 女性ホルモン(薬) 74
 神経性食欲不振症 31, 72, 108
 腎臓疾患 116
 身体活動 42
 身体所見 18, 31
 身体診察 12
 診断基準 31, 49
 診断手順 12
 身長低下 16, 18, 52
 生活習慣病 114
 精度管理 20
 性ホルモン低下療法 118
 生命予後 8, 14
 脊柱変形 14, 60, 68
 セロトニン 96
 選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM) 92, 94
 測定変動 30

タ行

体重 44
 低— 18
 —管理 44
 蛋白同化ホルモン(薬) 100
 椎体
 —形成術 68
 —(の)変形 24, 60
 定量的超音波測定(QUS)法 22, 49
 定量的評価法(QM) 25, 60
 デオキシピリジノリン(DPD) 29
 テリパラチド 98
 電気療法 68
 転倒 19, 46
 疼痛 52, 60, 68
 糖尿病 114
 動脈硬化症 115

ナ行

ナンドロロン 100

二次性副甲状腺機能亢進症 72
日常生活動作(ADL) 14

ハ行

破骨細胞 6
バセドキシフェン 94
バランス訓練 47
半定量的評価法(SQ) 25, 60
ビスホスホネート(薬) 82
ビタミンB(群) 17, 65
ビタミンD 46, 64, 70
——受容体 76, 78
天然型——(薬) 70, 102, 111
ビタミンD₃
活性型——(薬) 76, 78
ビタミンK 64
ビタミンK₂(薬) 80
ヒッププロテクター 47
副甲状腺機能亢進症 110
副甲状腺ホルモン(薬) 98
服薬コンプライアンス 70
物理療法 68
不働化 9
ブロック療法 68
併用療法 102, 106
変動係数(CV) 56

マ行

マーカー
骨吸収——28, 58
骨形成——28, 58
骨質——105, 115
骨代謝——28, 58
慢性腎臓病(CKD) 114
ミノドロン酸 90
メナテトレノン 80

ヤ行

薬物治療開始基準 54
有酸素運動 44
腰背部痛 12, 68

ラ行

ラロキシフェン 92
理学療法 68
リセドロネート 88
リン酸水素カルシウム 72
老化架橋 6

欧文

ADL 14
A-TOP 研究会 122
BAP 28, 59
CKD 114
CTX 29, 59
CV 56
DPD 29
DXA 20, 57
FIT 18, 86
FRAX 3, 14, 17, 35, 39, 54, 108
FOSTA 18
JOINT 63, 71, 86, 90, 102, 106, 123
JOQOL 9, 62, 128
LSC 56
L-アスパラギン酸カルシウム 72
MD 22
MORE 92
MRI 26
MSC 58
NTX 29, 59
OF 80
OPAQ 62
PINP 29, 58
PBM 42
QCT 56, 114
QM 25, 60
QOL 9, 14, 52, 62
Qualeffo 62
QUS 22, 49
RANKL 6, 112, 118
rib-pelvis test 19
SERM 92, 94
SF-36 62
SOS 22
SQ 25, 60
wall-occiput test 19
WHI 74
WHO の定義/診断カテゴリー 2

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版

2011年12月20日 第1版 第1刷

2012年 3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

[連絡先] 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


発 行 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11-7

TEL.03-3664-7900 FAX.03-3664-7735

印 刷 三報社印刷株式会社

©骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 2011

 (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。

複写される場合は、そのつど事前に、(社) 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。