骨粗鬆症の
予防と治療ガイドライン
2025 年版

編集
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
（日本骨粗鬆症学会　日本骨代謝学会　骨粗鬆症財団）
委員長　折茂 肇

序文

骨粗鬆症は骨の強度低下により骨折の危険性が増加する疾患である。主な要因は女性ホルモンの消退と加齢であり，高齢者人口が急増するわが国では，本疾患の患者数増加は著しく，1,590 万人にのぼると推定されている。骨粗鬆症では脊椎，手関節，肩関節，股関節などに骨折が生じやすくなり，一旦骨折を生じるとADL，QOLが著しく制限され，生命予後も不良となる。骨粗鬆症の対策は，医療のみならず社会的にも重要な課題である。

骨粗鬆症による骨折の予防には，日頃から検診などにより骨折の危険性を評価しておくことが重要である。しかし，骨粗鬆症検診の受診率は全国平均 5.5％といまだに著しく低い。また，地方自治体などによる骨粗鬆症検診などで要精検者が抽出されても，診断，治療を担当する医療施設の数は十分ではなく，骨粗鬆症治療への連携は必ずしも円滑ではない。

骨粗鬆症に対する治療の普及も十分ではない。実際，骨粗鬆症により骨折が生じた例についても，骨折の急性期治療だけが行われ，その原因である骨粗鬆症自体に対する治療が継続的に行われている例が多くないのも現実である。骨折の原因が骨粗鬆症によるものであれば，骨粗鬆症自体に対する治療を開始しなければ，さらなる骨折の危険性が増す状態を放置していることになる。このような現状は，患者のみならず医療者においても骨粗鬆症に対する理解が未だ十分でないことを示しており，本疾患についての知識と情報の普及は急務であると言っても過言ではない。

また，「疾患としての骨粗鬆症」の予防と治療だけでなく，「骨の健康」についての重要性を国民に広く周知することも重要である。閉経期から高齢期における骨粗鬆症の予防には，第一に骨のサイズが増加する成長期と，第二に成長完了後なお骨量の増加が持続しピークに達する成熟期までに蓄えられる骨量（最大骨量：peak bone mass）を十分に獲得することである。その後，女性では閉経期前後から急速に骨量が減少するので，閉経前から定期的に骨密度測定を行い，骨量減少者を早期に発見して骨量の減少をできるだけ少なくすることである。また，骨量がすでに著しく低下し骨折リスクが増大している高齢者においては，骨折予防のために骨粗鬆症治療を継続して行い，骨量を維持するとともに転倒予防に努めることも，「骨の健康」には重要である。

骨粗鬆症の予防と治療の歴史を振り返ると，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が大きく貢献した。1994 年以降，欧米では骨折抑制を endpoint とした大規模な臨床試験が次々と行われるようになった。わが国においては，1998 年に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（evidence-based medicine）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』を作成した。その当時，わが国ではEBMの概念に合致する臨床試験は少なく，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大きく変化した。1991 年に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，骨折の危険性が増大する疾患である」と定義された。これを受けて，1994 年，WHO の研究班は，骨密度を中心とした診断基準を作成した。2000 年に米国国立衛生研究所（National Institutes of Health: 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する骨格疾患である」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，骨質の重要性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，わが国では 2002 年に『骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン』の改訂版が作成された。2002 年 9 月の時点ではカルシウム，エストロゲン，蛋白同化ステロイド，カルシトニン，活性型ビタミンD_3，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り，続いて，ラロキシフェンが新たに治療薬として認可された。

さらに，診断基準とは別に薬物治療開始基準を設定しようとの WHO を中心とした国際的な動きがあったことなどから，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』と名を改めたガイドラインが刊行された。

その後も，骨粗鬆症領域における基礎および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，FRAX® の活用，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た。また，薬物では，ミノドロン酸，バゼドキシフェン，テリパラチド，エルデカルシトールが，骨代謝マーカーでは ucOC，TRACP-5b が新たに保険適用となった。これらの新たなエビデンスを取り入れ，内容を見直し，『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版』が発表された。

続いて，『原発性骨粗鬆症の診断基準 2012 年度改訂版』『椎体骨折評価基準 2012 年度改訂版』『骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012 年版』『ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014 年改訂版』を反映した『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版』が刊行された。2015 年版では新たな薬物として，テリパラチド酢酸塩，イバンドロネート，デノスマブの情報とエビデンスが追加された。

このような経緯を経て，2015 年版から 10 年が経ち，このたび刊行の運びとなったのが本ガイドライン 2025 年版である。2025 年版は『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0』の作成方法を採用して作成された。2025 年版では，新たに CQ（clinical question）を設定してシステマティックレビューを行い，エビデンスの評価・統合をして推奨文を作成した。薬物では，ゾレドロン酸，アバロパラチド，ロモソズマブが追加された。また，2025 年版ではこの間に発表された『顎

骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023』『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023』の内容を反映している。

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にあり，一定の基準を作り医師の診療を拘束することではない。重要なことは，医師がこれらの情報に基づいて，一人ひとりの患者に最適な治療を行うことである。本ガイドラインをインフォームドコンセントに基づいた最適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。

最後に，今回の改訂には 10 年を要し，日本骨粗鬆症学会，日本骨代謝学会，骨粗鬆症財団のメンバーからなる作成委員会・委員の諸先生には，長期にわたりご尽力を賜りました。この場をお借りして厚くお礼申し上げます。さらに，パブリックコメントにご意見をお寄せいただいた皆様にも深謝いたします。

2025 年 5 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

折茂先生は本ガイドラインの完成を見届けられた直後，2025 年 5 月 16 日にご逝去されました。この序文は折茂先生が予めご用意しておられた草稿に基づき，中村が編集させていただきました。

折茂先生のご冥福をお祈りするとともに，長年にわたる先生のご貢献とご指導に心から感謝申し上げます。

2025 年 5 月

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
中村　利孝

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2025 年版　作成委員会

【統括委員会】

委員長	折茂　肇	公益財団法人骨粗鬆症財団
委員	宗圓　聰	そうえん整形外科骨粗しょう症・リウマチクリニック
委員	田中　栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学
委員	田中　良哉	産業医科大学医学部分子標的治療内科学特別講座
委員	中村　利孝	東都三軒茶屋リハビリテーション病院

【作成実務担当委員】

岩本　潤	慶友整形外科病院骨関節疾患センター
小川　純人	東京大学大学院医学系研究科老年病学
鈴木　敦詞	藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学講座

【作成委員】

伊木　雅之	関西医科大学医学部衛生・公衆衛生学講座
石橋　英明	医療法人社団愛友会伊奈病院整形外科
井上　大輔	帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座
岩本　潤	慶友整形外科病院骨関節疾患センター
上西　一弘	女子栄養大学栄養生理学研究室
太田　博明	川崎医科大学産婦人科学
小川　純人	東京大学大学院医学系研究科老年病学
酒井　昭典	産業医科大学整形外科学講座
鈴木　敦詞	藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学講座
宗圓　聰	そうえん整形外科骨粗しょう症・リウマチクリニック
竹内　靖博	国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院
田中　司朗	京都大学大学院医学研究科臨床統計学講座
萩野　浩	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院
森　諭史	聖隷浜松病院骨・関節外科
山﨑　薫	磐田市立総合病院整形外科
山本　智章	新潟リハビリテーション病院整形外科
吉村　典子	東京大学医学部 22 世紀医療センターロコモ予防学講座

【執筆担当委員】

伊木　雅之	関西医科大学医学部衛生・公衆衛生学講座
石島　旨章	順天堂大学大学院医学研究科整形外科・運動器医学
石橋　英明	医療法人社団愛友会伊奈病院整形外科
伊東　昌子	長崎大学
稲葉　雅章	大野記念病院内科
井上　大輔	帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座
射場　浩介	札幌南整形外科病院札幌手外科・骨研究所
今西　康雄	大阪公立大学大学院医学研究科血管病態制御学／骨・内分泌内科
岩本　潤	慶友整形外科病院骨関節疾患センター
上西　一弘	女子栄養大学栄養生理学研究室
浦野　友彦	国際医療福祉大学医学部老年病科
蛯名　耕介	大阪大学大学院医学研究科整形外科
遠藤　直人	済生会新潟県央基幹病院

大薗　恵一	大阪大学大学院医学系研究科小児科学
太田　博明	川崎医科大学産婦人科学
大高　洋平	藤田医科大学医学部リハビリテーション医学講座
岡田　洋右	産業医科大学病院臨床研究推進センター
小川　純人	東京大学大学院医学系研究科老年病学
金沢　一平	かなざわ内科 糖尿病・骨粗しょう症クリニック
岸本　英彰	医療法人十字会野島病院整形外科
倉林　　工	新潟市民病院産婦人科
斎藤　　充	東京慈恵会医科大学整形外科学講座
酒井　昭典	産業医科大学整形外科学講座
鈴木　敦詞	藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学講座
須藤　啓広	三重大学医学部整形外科
宗圓　　聰	そうえん整形外科骨粗しょう症・リウマチクリニック
曽根　照喜	川崎医療福祉大学医療技術学部診療放射線技術学科
髙田　潤一	札幌円山整形外科病院骨粗鬆症センター
高橋　俊二	がん研究会有明病院ゲノム診療部
高畑　雅彦	獨協医科大学医学部整形外科学
高柳　　広	東京大学大学院医学系研究科免疫学
竹内　靖博	国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院
田中　　栄	東京大学大学院医学系研究科外科学専攻整形外科学
田中　司朗	京都大学大学院医学研究科臨床統計学講座
田中　良哉	産業医科大学医学部分子標的治療内科学特別講座
玉置　淳子	大阪医科薬科大学医学部衛生学・公衆衛生学Ⅰ・Ⅱ教室
寺内　公一	東京科学大学大学院医歯学総合研究科茨城県地域産科婦人科学講座
中村　博亮	大阪公立大学医学部附属病院
萩野　　浩	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院
福本　誠二	徳島大学先端酵素学研究所
藤原　佐枝子	安田女子大学薬学部薬学科
松本　俊夫	徳島大学名誉教授
馬渡　太郎	国家公務員共済組合連合会浜の町病院整形外科
三浦　雅一	北陸大学
宮腰　尚久	秋田大学大学院医学系研究科整形外科学講座
宮本　健史	熊本大学大学院生命科学研究部総合医薬科学部門感覚・運動医学分野整形外科学講座
森　　諭史	聖隷浜松病院骨・関節外科
森脇　健介	立命館大学生命科学部生命医科学科
山内　美香	栄宏会小野病院骨代謝疾患研究所内分泌代謝内科
山﨑　　薫	磐田市立総合病院整形外科
山本　智章	新潟リハビリテーション病院整形外科
吉村　典子	東京大学医学部 22 世紀医療センターロコモ予防学講座

【Systematic Literature Review（SLR）メンバー】

荒川　翔太郎	東京慈恵会医科大学整形外科学講座
飯高　世子	東京大学医学部 22 世紀医療センターロコモ予防学講座
伊東　伸朗	東京大学大学院医学系研究科難治性骨疾患治療開発講座
稲毛　一秀	千葉大学大学院医学研究院整形外科学
井上　玲子	帝京大学ちば総合医療センター第三内科学講座
射場　浩介	札幌南整形外科病院札幌手外科・骨研究所
浦上　　勝	国保水俣市立総合医療センター整形外科

榎田　信平	鳥取大学医学部整形外科
大下　優介	昭和医科大学横浜市北部病院整形外科
太田　邦明	川崎医科大学産婦人科学
大野　久美子	東京大学大学院医学系研究科難治性骨疾患治療開発講座
織田　　崇	済生会小樽病院整形外科
尾臺　珠美	東京科学大学大学院医歯学総合研究科茨城県地域産科婦人科学講座
折田　純久	千葉大学フロンティア医工学センター
加藤　創生	東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科
北島　百合子	長崎大学病院産婦人科
橘田　勇紀	鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部
木下　隼人	本荘第一病院整形外科
桒原　晶子	大阪公立大学生活科学部食栄養学科
坂本　優子	順天堂練馬病院整形外科
柴田　悠人	熊本大学病院整形外科
清水　智弘	北海道大学病院整形外科
宗圓　　聰	そうえん整形外科骨粗しょう症・リウマチクリニック
髙田　潤一	札幌円山整形外科病院骨粗鬆症センター
千葉　　恒	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科
津川　尚子	神戸学院大学栄養学部
築谷　康人	米子南整形外科クリニック
辻　　収彦	東邦大学医学部整形外科学講座大橋病院
土江　博幸	秋田大学大学院整形外科学講座
百々　悠介	昭和医科大学医学部整形外科
戸松　瑛介	藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学
鳥居　暁子	慶應義塾大学医学部整形外科学教室
内藤　陽平	三重大学医学部整形外科
長尾　雅史	順天堂大学医学部整形外科学講座
中村　知樹	三重大学医学部整形外科
成田　　都	千葉大学大学院医学研究院環境生命医学
新見　龍士	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科整形外科
萩野　　浩	独立行政法人労働者健康安全機構山陰労災病院
花香　　恵	札幌医科大学医学部整形外科学講座
平塚　いづみ	藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学
本間　康弘	順天堂大学医学部整形外科学講座
前田　和洋	東京慈恵会医科大学整形外科学講座
村田　浩一	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患先進医療学講座
善方　裕美	よしかた産婦人科 / 横浜市立大学産婦人科
吉野　寧維	藤田医科大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科学
和田　　崇	鳥取大学医学部附属病院リハビリテーション部

【外部評価】

公益社団法人日本産科婦人科学会
公益社団法人日本整形外科学会
一般社団法人日本転倒予防学会
一般社団法人日本内分泌学会
一般社団法人日本リウマチ学会
公益社団法人日本リハビリテーション医学会
一般社団法人日本老年医学会

目次

序文 …… ii
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2025 年版　作成委員会 …… v
主要略語一覧 …… x

はじめに …… 2

第 1 章　骨粗鬆症の定義・疫学および成因

A．骨粗鬆症の概念および定義 …… 6
B．骨粗鬆症と骨折の疫学 …… 9
C．骨粗鬆症の成因 …… 14
D．骨質劣化のメカニズム …… 16
E．臓器連関からみた骨粗鬆症の病態 …… 18
F．ロコモティブシンドロームからみた骨粗鬆症 …… 20
G．サルコペニア・フレイルからみた骨粗鬆症 …… 22
H．骨粗鬆症・脆弱性骨折の予後 …… 24

第 2 章　骨粗鬆症の診断とリスク評価

A．総　論
　a．診断手順 …… 32
　b．臨床像 …… 34
　c．医療面接 …… 36
　d．身体所見 …… 38
B．骨評価
　a．DXA …… 40
　b．その他の骨評価法（pQCT，RA，QUS，REMS） …… 42
C．脆弱性骨折の診断
　a．X 線像による椎体骨折の評価 …… 44
　b．MRI の活用法 …… 46
D．診断基準 …… 49
E．骨折の臨床的危険因子と FRAX® …… 52

第 3 章　骨粗鬆症の予防

A．総　論 …… 60
B．若年者における予防 …… 64
C．中高年者における予防 …… 68
D．転倒リスク評価と転倒予防 …… 70
E．骨粗鬆症検診 …… 73

第 4 章　骨粗鬆症の管理および治療の基本方針

A．骨粗鬆症治療の全体像と目的 …… 80
B．骨粗鬆症の栄養療法 …… 82
C．骨粗鬆症の運動療法 …… 85
D．骨粗鬆症の薬物療法
　a．薬物治療の基本方針 …… 87
　b．薬物治療開始基準 …… 89
　c．治療薬選択の考え方 …… 91
E．骨粗鬆症における骨折治療 …… 94
F．治療効果の評価と管理
　a．画像診断による評価 …… 98
　b．骨代謝マーカー
　　（1）骨代謝マーカーの測定 …… 99
　　（2）骨代謝マーカーによる治療効果の判定 …… 102
　c．QOL …… 104

第 5 章　骨粗鬆症の薬物治療

A．各薬物の特徴とエビデンス
　a．カルシウム薬 …… 112

b．女性ホルモン薬 …… 113
c．ビタミン D および誘導体
(1) アルファカルシドール，カルシトリオール …… 115
(2) エルデカルシトール …… 117
d．メナテトレノン（ビタミン K_2） …… 119
e．ビスホスホネート薬 …… 121
(1) エチドロネート …… 122
(2) アレンドロネート …… 125
(3) リセドロネート …… 127
(4) ミノドロン酸 …… 129
(5) イバンドロネート …… 131
(6) ゾレドロン酸 …… 132
f．選択的エストロゲン受容体修飾薬（SERM）
(1) ラロキシフェン …… 135
(2) バゼドキシフェン …… 136
g．カルシトニン薬 …… 138
h．テリパラチド
(1) テリパラチド（遺伝子組換え） …… 140
(2) テリパラチド酢酸塩 …… 142
i．アバロパラチド …… 144
j．デノスマブ …… 146
k．ロモソズマブ …… 149
l．その他の薬物 …… 151
m．薬物の併用療法・逐次療法 …… 152
B．薬物治療の目標と継続・変更・休薬 …… 155
C．薬物の安全性・副作用 …… 158

第 6 章　続発性骨粗鬆症

A．総　論 …… 173
B．疾患関連骨粗鬆症
a．内分泌性骨粗鬆症 …… 178
b．生活習慣病関連骨粗鬆症
(1) 2 型糖尿病 …… 180
(2) 慢性腎臓病（CKD） …… 182
(3) 慢性閉塞性肺疾患（COPD） …… 185
(4) その他の生活習慣病 …… 187
c．関節リウマチ …… 188
d．栄養性骨粗鬆症（胃切除，吸収不良症候群） …… 191
e．骨形成不全症とその類縁疾患の診断 …… 193
C．治療関連骨粗鬆症
a．グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症 …… 197
b．性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症 …… 199
c．その他の治療薬による骨粗鬆症 …… 203

第 7 章 骨粗鬆症管理の向上に向けた取組みとリエゾンサービス

A．骨粗鬆症リエゾンサービス®と骨折リエゾンサービス …… 223
B．骨粗鬆症マネージャー®制度と OLS-7 …… 227
C．骨折リエゾンサービス（FLS）クリニカルスタンダードと二次性骨折予防の取組み …… 229

資料

1．医師主導型臨床研究
A．臨床研究に必要な知識と医師主導型臨床研究 …… 234
B．医師主導型臨床研究 A-TOP 研究会 …… 235
C．医師主導型臨床研究 JOLS 研究会 …… 236
2．骨粗鬆症の検診・予防・治療におけるコストと医療経済 …… 237
3．国際ガイドライン比較と APCO フレームワーク …… 241

付表 …… 245
骨粗鬆症患者 QOL 評価質問表（2000 年度版） …… 250
索引 …… 257

主要略語一覧

略語	欧文	名称，語句
ADL	activities of daily living	日常生活動作
A-TOP	Adequate Treatment of Osteoporosis	骨粗鬆症至適療法
BMC	bone mineral content	骨塩量
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	体格指数
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影法
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギー X 線吸収法
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FLS	fracture liaison services	骨折リエゾンサービス
FOSTA	Female Osteoporosis Self Assessment Tool for Asia	アジア人女性のための骨粗鬆症自己評価ツール
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool	骨折リスク評価ツール
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
GIOP	glucocorticoid-induced osteoporosis	グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症
HR	hazard ratio	ハザード比
HR-pQCT	high resolution peripheral quantitative CT	高解像度末梢骨定量的 CT
HSA	hip structure analysis	大腿骨近位部構造解析
IOF	International Osteoporosis Foundation	国際骨粗鬆症財団
JOINT	Japanese Osteoporosis Intervention Trial	
MD	microdensitometry	
OLS	Osteoporosis Liaison Services	骨粗鬆症リエゾンサービス®
OR	odds ratio	オッズ比
OSTA	Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians	アジア人のための骨粗鬆症自己評価ツール
PBM	peak bone mass	最大骨量
pQCT	peripheral quantitative computed tomography	末梢骨定量的 CT（法）
PTH	parathyroid hormone	副甲状腺ホルモン
QCT	quantitative computed tomography	定量的コンピューター断層撮影（法）
QOL	quality of life	生活の質
QM	quantitative measurement	定量的評価（法）
QUS	quantitative ultrasound	定量的超音波法
RANKL	receptor activator of nuclear factor κ B ligand	NF-κB 活性化受容体リガンド
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RR	relative risk	相対リスク
SD	standard deviation	標準偏差
SERM	selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体修飾薬
SOS	speed of sound	超音波伝播速度
SQ	semiquantitative method	半定量的評価（法）
TBS	trabecular bone score	海綿骨スコア
VFA	vertebral fracture assessment	椎体骨折評価
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WMD	weighted mean difference	加重平均差
YAM	young adult mean	若年成人平均値

はじめに

1998年に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作成した『骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン』が，わが国最初の骨粗鬆症診療関連のガイドラインである。そして，2002年に改訂版が日本骨粗鬆症学会および骨粗鬆症財団によるワーキンググループによって作成された。

その後，2006年には日本骨粗鬆症学会・日本骨代謝学会・骨粗鬆症財団による「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会」が設置され，薬物療法のみならず，骨粗鬆症診療全般に視野を広げた『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版』が刊行された。さらに，新たな薬物の登場や骨粗鬆症関連の診断基準・ガイドラインの改訂などに伴い，同ガイドラインは2011年版，2015年版が刊行されてきた。

この間，エビデンスの質評価や推奨度を明確なプロセスで決定するGRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)に基づいた手法や，Institute of Medicine（IOM）[現National Academy of Medicine（NAM）]による新たな診療ガイドラインの定義が注目されるなど，世界的に診療ガイドライン作成方法が大きく変化した。

それらに伴い，わが国では医療機能評価機構によるEBM普及推進事業（Minds）が，『Minds診療ガイドライン作成の手引き』や『Minds診療ガイドライン作成マニュアル』を改訂，公開してきた。本ガイドライン2025年版は，『Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0』の作成方法を採用して作成した。

このため，本ガイドライン2025年版は，Clinical Question（CQ：臨床上の課題）の設定やエビデンスの評価において前版（2015年版）とは大きく異なっている。前版でCQとしていたものの多くは，教科書的な「解説」として記載した。そしてCQは『Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0』に従って作成し，システマティックレビューを行い，エビデンスの評価・統合後に推奨文を作成した。また，エビデンスが十分ではないが多くの医療従事者が臨床上疑問に思っている課題については，Question（Q）としてコンセンサスレベルの回答を用意した。以下に，具体的作成方法を述べる。

1. 作成組織・作成主体

A. 作成組織

『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2025年版』は，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）によって作成された。委員会は統括委員長1名，統括委員4名，作成実務担当委員3名，作成委員17名(統括委員，作成実務担当委員兼務を含む)，執筆担当委員52名(統括委員，作成実務担当委員，作成委員兼務を含む)で構成された。また，今回からCQ方式の導入に伴い，Systematic Literature Review（SLR）メンバーは主に執筆担当委員の推薦により46名に委嘱した。査読は作成委員が実施した。

B. 作成過程

1）作成方針

本ガイドラインは，実地医家のためのEBM（evidence-based medicine）に基づく日本独自の診療ガイドラインを目指し，『Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0』に沿うことを基本方針とした。そして，骨粗鬆症の診療において，治療だけでなく予防，疫学，成因，リエゾンサービスなどの分野も網羅することとした。また，日本における生活環境や医療・経済状況および医療制度をふまえたものとすることを委員会で確認した。

本ガイドラインは従来の教科書的記載方式と，臨床上の課題（CQ）についてSLR実施後，推奨文を作成する方式の2通りの記載方式で構成した。教科書的記載のなかでは，SLRを行えるほどエビデンスはないが，医療従事者が臨床上疑問に思う項目についてもQuestion（Q）として提示し，それに答えた。

2）使用上の注意

本ガイドラインの目的は支援であって，規制や命令ではない。すなわち，本ガイドラインは大多数の

医療利用者に対して適応とされるものの，個々の利用者の状態や環境はさまざまであるため，治療法の選択においてはその益・害を医療利用者と提供者間で討論して治療法が決められるべきである。

3）利益相反

本ガイドライン作成委員会全員の自己申告により，利益相反（COI）の状況（2021 ～ 2024 年度）を確認した。CQに対する推奨度決定の投票の際には，各委員のCOIを考慮した。

4）作成資金

本ガイドラインの作成に要した資金は，すべて日本骨粗鬆症学会，日本骨代謝学会，骨粗鬆症財団により拠出された。その他の組織，企業からの支援は一切受けていない。

5）組織編成

p. v ～viiに示した。

6）作成工程

本ガイドラインは『Minds診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0』に則って作成された。具体的な作成工程は以下のとおりである。

① 作成目的の明確化
② 作成主体の決定
③ 事務局・ガイドライン作成組織の編成
④ スコープ作成
⑤ システマティックレビュー
⑥ 推奨作成
⑦ ガイドライン草案作成
⑧ 外部評価・パブリックコメント募集
⑨ 公開

なお，ガイドライン公開後は普及・導入・評価を行い，適宜改訂を検討する。

2. スコープ

A. 疾患トピックの基本的特徴

1）骨粗鬆症の定義

世界保健機関（WHO）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」と定義している。

2）臨床的特徴

骨量は思春期から増加し，20 歳頃に最大骨量に達して 40 歳代半ば頃までは保たれるが，その後は減少する。古い骨は破骨細胞に吸収され，骨芽細胞が作る新しい骨で補充される骨リモデリングによって，骨は維持される。骨リモデリングのバランスがくずれ，骨吸収によって失われた骨量を骨形成で回復することができなくなると骨量は減少する。

女性では閉経後，骨量は急激に減少する。閉経によって，骨吸収，骨形成どちらにも作用する女性ホルモンが急激に減少するためである。男性では 70 歳以降に，骨形成，骨吸収がともに低下して骨量減少が進む。原発性骨粗鬆症のリスクが高まる対象として，50 歳以上の男女ならびに閉経後女性とすることが多い。

骨粗鬆症は骨量減少や骨質劣化により骨強度が低下し，わずかな外力で骨折を生じる疾患である。骨粗鬆症は原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症に分けられる。原発性骨粗鬆症は，加齢，閉経に伴うエストロゲン欠乏，栄養や生活習慣などの環境要因，遺伝的素因などにより発症する。続発性骨粗鬆症は，副甲状腺機能亢進症，関節リウマチなどの疾患やグルココルチコイドなどの薬物治療が要因となり発症する。

骨粗鬆症は骨折を発生しない限り痛みを生じない。臨床的骨折によってはじめて発見されることも多いが，その一方椎体骨折では腰背部痛などの明らかな症状のない骨折が約 3 分の 2 を占める。脆弱性骨折は一度起こすと再骨折のリスクが高い。脆弱性骨折は，椎体，大腿骨近位部，橈骨遠位端，上腕骨近位部，下腿骨，肋骨などの部位で生じやすい。椎体骨折は脆弱性骨折のなかで最も頻度が高く，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。脊柱後弯によって腰背痛，胃食道逆流現象，呼吸機能障害などが生じると，ADLが著しく制限される。また，大腿骨近位部骨折は，ADL低下や寝たきりの原因となり，生命予後を悪化させる。

3）疫学的特徴

有病率は男性より女性のほうが高く，60 歳以降に急激に増加する。わが国の 2015 ～ 2016 年の骨粗鬆症の有病率（40 歳以上）は，腰椎で男性 1.4％，女性 13.9％，大腿骨頚部では男性 4.1％，女性 18.3％である。わが国の骨粗鬆症患者数は，2005 年の調査では 1,280 万人であったが，2015 年

の調査では，1,590 万人（女性 1,180 万人，男性 410 万人）と推定される。骨粗鬆症の有病者数は増加している。

大腿骨近位部骨折後の死亡率は高く，15 ～ 20 %との報告がある。わが国における大腿骨近位部骨折後の生存率は 1 年で 81 %，2 年で 67 %，5 年で 49 %，10 年で 26 %である。椎体骨折後の 10 年生存率は 69 %で，生存率は椎体骨折の数が多いほど低い。

4）疾患トピックの診療の全体的な流れ

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（**第 2 章 A.a. 診断手順，図 2-1**）に従って，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），⑤骨評価（脊椎 X 線撮影および骨密度測定），⑥鑑別診断，⑦原発性骨粗鬆症の診断基準（**第 2 章 D. 診断基準，図 2-10**）を適用して確定する。

骨粗鬆症治療の目的は骨折の予防で，生活機能や QOL の悪化を引き起こす大腿骨近位部骨折，椎体骨折の予防がその中心となる。治療の対象は骨折リスクが高い例で，薬物療法を中心に栄養療法，運動療法も行う。さらに，患者には転倒，喫煙，過度の飲酒などの骨折危険因子を回避する生活習慣を指導することも重要である。

B. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

本ガイドラインは骨粗鬆症診療における臨床的知見や，骨粗鬆症リエゾンサービス®（OLS），骨折予防に関する情報をまとめ，医師と医療従事者のために骨粗鬆症予防に関する知識，最新治療法の普及を目的とした。

C. システマティックレビューに関する事項

1）文献検索と結果

CQ については，検索式を用いて，MEDLINE，Cochrane Library の 2 検索データベースより，以下の 2 種類の年代を対象として系統的文献検索を実施した。

- 第 4 章，第 7 章：2010 年 1 月 1 日～ 2023 年 2 月 28 日
- 第 5 章：2014 年 1 月 1 日～ 2023 年 2 月 28 日

ガイドライン全体で，のべ 5,457 論文が抽出された。さらに，重要と思われる 2025 年 1 月 31 日までの文献を 47 件追加した。

一次スクリーニングでは，タイトルおよび抄録から CQ に合致していないものを除外し，3,983 論文が選択された。二次スクリーニングでは，3,983 論文のフルテキストより各 CQ で採用された評価項目のいずれも評価されていない文献を除外した。システマティックレビュー作業，解説文執筆作業を経て，最終的に，ハンドサーチ文献を含め 277 論文が採択，解説文に引用された。

2）構造化抄録の作成と文献の評価

本ガイドライン作成委員会によって構造化抄録を作成し，それぞれの選択論文の評価を行った。作成した構造化抄録をもとに，各 CQ の担当委員が設定したアウトカムについて記載のある論文を採択してシステマティックレビューを実施し，可能な CQ ではメタ解析を行った。文献評価のフォームは，『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0』を参考に作成した。

3）エビデンスの強さと推奨の強さ

1 つの CQ に対して収集し選択したすべての論文をアウトカムごとに横断的に評価し，エビデンス総体評価シートに従ってバイアスリスク，非直接性，非一貫性，不精確性などを評価して「エビデンス総体」を決定した。エビデンス総体の強さの評価と定義は**表 1** に従って決定した。その後，各 CQ に対する推奨文を作成し，推奨の強さは**表 2** の定義に従い，作成委員の投票により決定した。推奨の強さは，エビデンスの強さに加えて益と害のバランスを参考にして決定した。益と害のバランスでは，益が害を上回るかを評価したうえで，負担，費用も合わせて考慮した。さらに患者の価値観や希望，費用対効果についてもできる限り検討した。投票では，投票者の 7 割以上の同意の集約をもって全体の意見として推奨を決定した。7 割以上の同意が得られなかった場合は，投票結果を示したうえで，十分な討論を行ったのち再投票を行った。

検索式，エビデンス総体評価シートはウェブ上に公開することとした。

D. 推奨決定から最終化，導入方針まで

本ガイドライン改訂案に対し，作成にあたった公益財団法人骨粗鬆症財団，一般社団法人日本骨粗鬆症学会，一般社団法人日本骨代謝学会の構成

表1　エビデンスの強さ

□　A（強い）：効果の推定値に強く確信がある
□　B（中程度）：効果の推定値に中程度の確信がある
□　C（弱い）：効果の推定値に対する確信は限定的である
□　D（非常に弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

表2　推奨の強さ

【薬物】

・骨密度に対する効果

―腰椎と大腿骨（全大腿骨近位部または大腿骨頚部）の両方に有効であれば「行うことを推奨する」
―どちらか一方に有効であれば「行うことを提案する」
―いずれも有効性が確認できない場合は「行わないことを提案する」

・骨折抑制効果

―椎体，大腿骨近位部，非椎体の骨折すべてに有効であれば「行うことを推奨する」
―すべてではないが，少なくとも一つでも有効であれば「行うことを提案する」
―いずれも有効性が確認できない場合は「行わないことを提案する」

【薬物以外】

―推奨によってもたらされる望ましい効果が，望ましくない効果を上回るという信頼に基づいていれば「行うことを推奨する」
―推奨の活用によってもたらされる益と害（または不利益）のバランスが不確実であると考えられれば，限定的（条件付き）の推奨，または提案

員ならびに，外部評価として下記の7学会にて査読を依頼しパブリックコメントを募集した。一つひとつのコメントに対して委員会で検討し，内容に反映させたうえで最終化を行った。

・公益社団法人日本産科婦人科学会
（募集期間：2025年4月28日～5月12日）
・公益社団法人日本整形外科学会
（募集期間：2025年4月28日～5月12日）
・一般社団法人日本転倒予防学会
（募集期間：2025年4月28日～5月12日）
・一般社団法人日本内分泌学会
（募集期間：2025年4月28日～5月12日）
・一般社団法人日本リウマチ学会
（募集期間：2025年4月28日～5月12日）
・公益社団法人日本リハビリテーション医学会
（募集期間：2025年4月28日～5月12日）
・一般社団法人日本老年医学会
（募集期間：2025年4月28日～5月12日）

検索式，エビデンス総体評価シートは下記ウェブサイトの本書紹介ページに掲載
https://www.lifescience.co.jp/

第1章 骨粗鬆症の定義・疫学および成因

A．骨粗鬆症の概念および定義

概念と定義

骨粗鬆症は「骨折リスクが増大した状態」である。

WHOは，その定義を「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：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，「骨粗鬆症は疾患であり，骨折を生じるに至る病的過程であり，骨折は結果として生じる合併症の一つである」とした[1]。

米国国立衛生研究所（National Institutes of Health：NIH）のコンセンサス会議（2000年）では，骨粗鬆症の定義を「骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患：A skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing to an increased risk of fracture」とした[2]。

概念と定義および診断基準の変遷

1980年代までは，「骨粗鬆症」の概念は必ずしも明確でなく，一般診療においては軽微な外力によって脆弱性骨折が生じた場合やX線像から定性的に骨（量）減少の所見を認めた場合に「骨粗鬆症」と診断していた[3]。

1994年以後，海外では前述のWHOの定義に沿って，一般人口における骨密度値と骨折発生率との関連性に基づいた骨粗鬆症の診断カテゴリー（基準）として「正常，低骨量状態（骨減少），骨粗鬆症，重症骨粗鬆症」を示した（**表1-1**）[1]。

わが国では1996年に骨密度測定値を取り入れた原発性骨粗鬆症の診断基準[4]が作成された。2000年度改訂版[5]では骨粗鬆症が骨折リスクを増大させ，（既存）脆弱性骨折のある例では（さらなる）骨折リスクが高いという事実を重視し，「脆弱性骨折のある場合」と「ない場合」の2つのカテゴリー別基準を設けた。具体的には，脆弱性骨折のある例では骨密度が若年成人平均値（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定めた。

表1-1　WHOの骨密度による診断カテゴリー
（文献1より作成）

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

その後，骨強度低下が骨折リスク増大と関連するとの観点から，原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）を見直した2012年度改訂版[6]が作成された。「脆弱性骨折のある場合」と「ない場合」の2つのカテゴリーをもとに，既存骨折種による分類を追加した。すなわち，大腿骨近位部骨折または椎体骨折がある例は，骨密度にかかわらず骨粗鬆症と診断するとした。骨折リスクを念頭においた基準である。また，原則として骨密度測定部位を腰椎または大腿骨近位部とした。脆弱性骨折のない例ではYAMの70％以下もしくは−2.5 SD以下を骨粗鬆症とする診断基準に変更した。

「骨強度」は骨密度と骨質の2つの要因からなり，骨密度は骨強度のほぼ70％を説明し，残りの30％程度は「骨質」により説明できるとされている[2]。骨質を規定するものは，微細構造，骨代謝回転，微小骨折（マイクロクラック），骨組織の石灰化度などである（**図1-1**）。

診断にあたり，鑑別が極めて重要であり，必要な検査（画像，血液検査）を行うことが基本である。脆弱性骨折や骨密度低下をきたす疾患や病態は骨粗鬆症以外（骨軟化症，多発性骨髄腫，腫瘍の骨病変，骨形成不全症など）にもみられることに留意する。

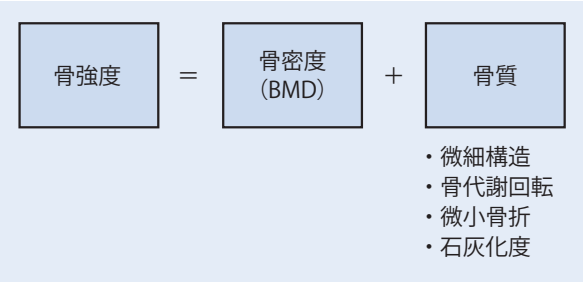


図1-1　骨強度に及ぼす骨密度と骨質の関係
(文献2より作成)
この模式図は，骨質に関連するすべての要因は，骨密度とともに骨強度に影響を及ぼし，骨折危険因子となりうることを示している。

骨折リスクの評価

骨粗鬆症の主要骨折危険因子には低骨密度，女性，高齢（年齢），既存骨折，喫煙，飲酒，グルココルチコイド使用，骨折家族歴，運動不足，体重/BMI，カルシウム摂取不足，ビタミンD不足，転倒関連因子，生活習慣などがある。また，続発性骨粗鬆症として疾患関連骨粗鬆症（内分泌疾患，生活習慣病），治療関連骨粗鬆症があり，骨を脆弱化させる特定の要因がある。

個々の患者の骨折リスクの評価はその個人の有する骨折危険因子の評価（リスクの総和または相乗効果）である。原発性骨粗鬆症の診断基準で取り上げている骨折危険因子の内容，数は限定的であることから，実際の個別の診療に際しては診断基準に沿うとともにその患者の有する骨折危険因子を含めて骨折リスクを評価することが望まれる。さらに患者個別に保有する骨折危険因子と骨粗鬆症の病態を評価し，それに基づいた予防と治療を行うことが，日常の診療において重要である。

骨折リスクの高い骨粗鬆症を適応とする治療薬は，テリパラチド，ロモソズマブ，アバロパラチドである。テリパラチドとアバロパラチドは，低骨密度，既存骨折，加齢，大腿骨頚部骨折の家族歴などの骨折危険因子を有する患者を対象とする。ロモソズマブは，日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準[6]における以下の重症度に関する記載などを参考に，骨折リスクの高い患者を対象とする。

- 骨密度値が−2.5 SD以下で1個以上の脆弱性骨折を有する
- 腰椎骨密度が−3.3 SD未満
- 既存椎体骨折の数が2個以上
- 既存椎体骨折の半定量評価法（SQ法）結果がグレード3
（**第2章C.a. X線像による椎体骨折の評価**参照）

Q 原発性骨粗鬆症の診断基準と薬物治療開始基準の意義は

原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）では脆弱性骨折の「ある場合」と「ない場合」の2つのカテゴリーをもとに，骨密度と既存骨折に着目した内容となっている。原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準ではそのフローとして「脆弱性骨折（大腿骨近位部骨折または椎体骨折）のない，ある」で識別し，続いて「脆弱性骨折（大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外）のない，ある」で区別，その次の過程で，「骨密度（BMDがYAMの80％未満，70％以下，70％より大きく80％未満）」別に治療の要否を判定している。この治療開始基準は原発性骨粗鬆症の診断基準と整合するものである。

骨粗鬆症診療の目指すところと検診および二次性骨折予防への取り組み

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

骨粗鬆症検診で骨粗鬆症および予備群に相当する症例を見出し，除去可能な骨折危険因子へ対応（介入）することは，個人レベルとしては自立した生活のため，社会レベルとしては健康寿命延伸のために意義深いものである。

また一度骨折をした（既存骨折，脆弱性骨折）症例では，その後に再び骨折（二次性骨折，続発骨折，再骨折）をきたすリスクが高まる（骨折連鎖：fracture cascade）ことから，特に骨折（初回骨折）をきたした症例を対象に，次なる骨折予防対策（骨折連鎖を断つ，二次性骨折予防）を行うことは有意義である。骨折予防には多職種で取り組む必要があり，欧米ではFLS，日本ではOLSとして活動が進んでいる。2022年度の診療報酬改定では，二次性骨折予防継続管理料が新設された。

まとめ

骨粗鬆症は骨折リスクが増大した状態である。診断基準に沿って，鑑別診断を基本として診断する。診療においては骨粗鬆症の診断を行うとともに個々の患者の有する骨折危険因子による骨折リスクを合わせ，総合的評価を行う。薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症の診断基準と整合している。

B．骨粗鬆症と骨折の疫学

骨粗鬆症の有病率と発生率

1）有病率

わが国の骨粗鬆症の有病率については，2015～2016年に実施された地域住民コホート研究ROAD（Research on Osteoarthritis /osteoporosis Against Disability）参加者において，腰椎および大腿骨頚部の骨密度をDXAにて測定した結果が報告された[7]。この調査では，山村，漁村コホート参加者1,906人（男性637人，女性1,269人，平均年齢65.0歳）を対象に，WHO診断基準を用いて骨粗鬆症の有病率（40歳以上）を求めた。その結果，腰椎L2～L4で診断した骨粗鬆症の有病率は男性で1.4％，女性で13.9％，大腿骨頚部では男性4.1％，女性18.3％となり，いずれも女性が有意に高かった（腰椎，大腿骨頚部，いずれも$p < 0.0001$）[7]。

次にWHO診断基準で求めた有病率を用いて患者数の推定を行った。骨粗鬆症の有病率を2015年の国勢調査による年齢別人口構成に当てはめた結果，腰椎L2～L4で診断した場合の骨粗鬆症の患者数は560万人（男性50万人，女性510万人），大腿骨頚部で診断した場合の骨粗鬆症の患者数は880万人（男性160万人，女性720万人）となった。腰椎または大腿骨頚部で診断された骨粗鬆症の患者数は1,090万人（男性170万人，女性920万人）であると推定された[7]。

この大規模住民コホートでは，2005～2007年の調査でも同じDXAを用いた骨密度調査が行われている。その際，骨粗鬆症の診断には原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）を用いていた。骨粗鬆症の有病率の10年間のトレンドを観察するために，過去に報告していた2005～2007年調査の骨粗鬆症の有病率をWHO診断基準で再計算したところ，腰椎L2～L4の骨粗鬆症有病率は男性で3.3％，女性で19.2％，大腿骨頚部における骨粗鬆症の有病率は男性3.7％，女性17.5％となった[7]。10年間の骨粗鬆症有病率を性・年代別に比較すると，腰椎における骨粗鬆症は男女とも有意に有病率が低下していた（$p < 0.01$）が，大腿骨頚部での骨粗鬆症の有病率に差はなかった（**図1-2**）[7]。

本ガイドライン2015年版では，わが国の骨粗鬆症患者数（40歳以上）を1,280万人（男性300万人，女性980万人）と発表し，この数値は広く用いられてきた[8]。そこで患者数の比較のために，前述の調査結果はWHO診断基準で有病率を推定したが，2015年版ガイドラインと同様に日本骨代謝学会基準を用いた骨粗鬆症の有病率を再計算し，2015年の国勢調査による年齢別人口構成に当てはめた。その結果，腰椎L2～L4または大腿骨頚部で診断した場合の骨粗鬆症の有病者数は1,590万人（男性410万人，女性1,180万人）となった[7]。以上のことから，2005～2015年の10年で腰椎における骨粗鬆症は低下傾向だが，骨粗鬆症の有病者数はまだ増えていることがわかった。

2）累積発生率

前述の大規模住民調査では，2005～2007年の骨密度調査（ベースライン）後，2008～2010年に3年目の追跡調査を行い，初回調査対象者1,683人について，腰椎，大腿骨頚部の骨密度測定から，ベースライン調査時には骨粗鬆症ではなかったが，3年後の追跡調査時に骨粗鬆症の範疇に入った者を骨粗鬆症発生者と定義した。骨粗鬆症の判定にはWHO診断基準を用いた。3年間でのWHO診断基準による発生率は，腰椎では0.76％／年，大腿骨頚部では1.83％／年となり，3年間の追跡結果からの推定では，骨粗鬆症の累積発生率は高くはなかった[9]。

骨粗鬆症性骨折の発生率

1）大腿骨近位部骨折

大腿骨近位部骨折は受傷機転が鮮明であることが多く，発生率を推定しやすい疾患である。大腿骨近位部骨折の実態について，わが国では1987年に厚生省シルバーヘルスサイエンス研究老人性骨粗鬆症の予防および治療法に関する総合的研究班によりはじめての全国調査[10]が行われた。その後，1992年，1997年，2002年，2007年，2012年，2017年と5年ごとに30年にわたり同じ手法を用いた全国調査が実施されてきた。全国から無作為に抽出された整形外科を標榜する医療機関に調査

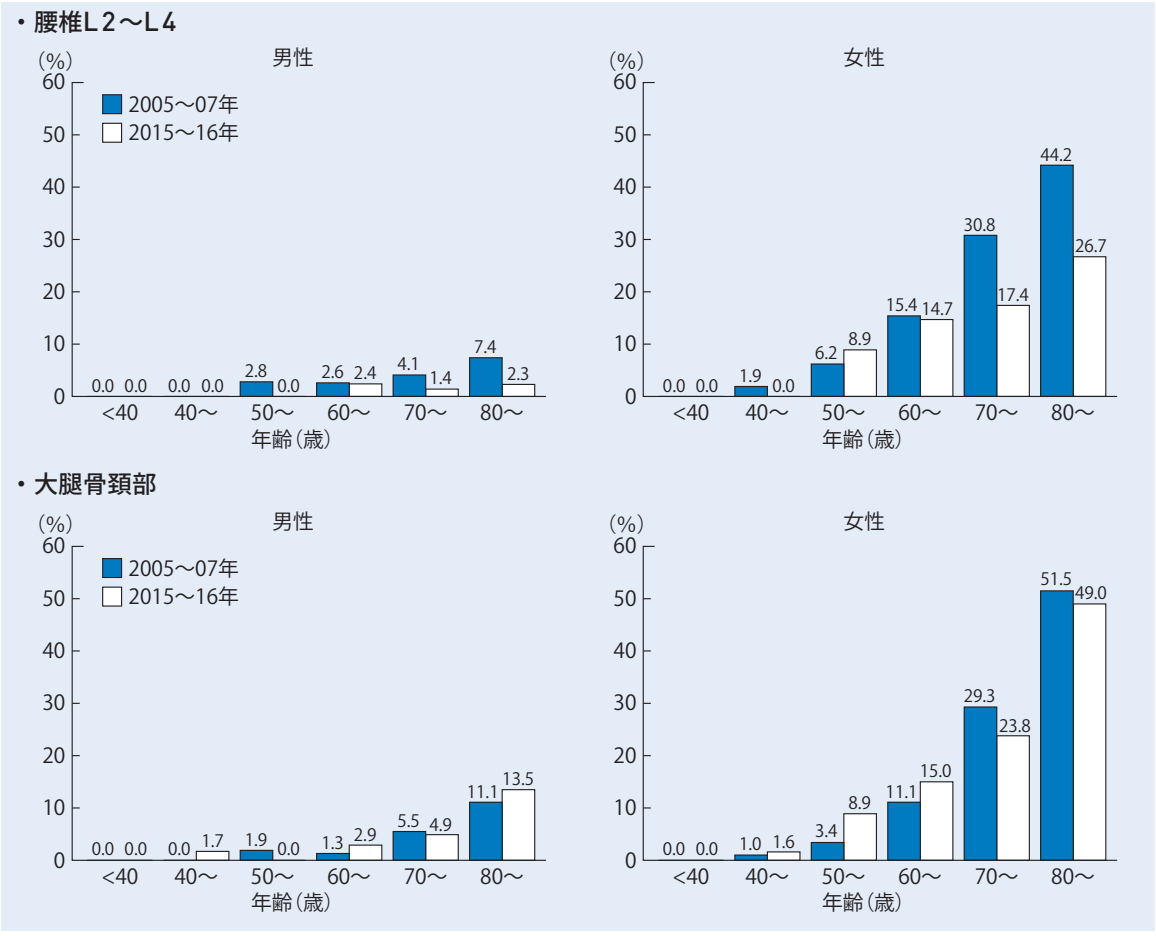


図 1-2　骨粗鬆症有病率のトレンド（文献 7 より引用改変）

ベースライン調査（2005 〜 07 年）とその 10 年後（2015 〜 16 年）の調査での一般住民の骨粗鬆症有病率を同年代で比較。この 10 年で腰椎における骨粗鬆症有病率は男女ともに有意に下がっている（p＜0.01）。

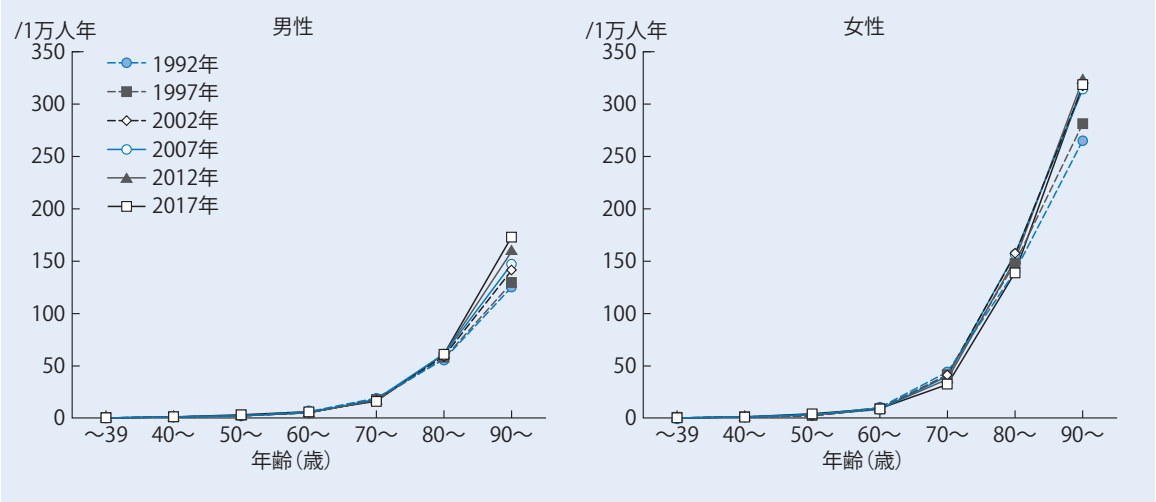


図 1-3　大腿骨近位部骨折の発生率（1992 〜 2017 年）（文献 11 より作図）

用紙を郵送し，1年間の大腿骨頚部（近位部）骨折患者の有無について記載・返送を依頼した。

1987年の第1回調査は対象医療機関の数も回答率もやや低かった（1,357機関，41.5％）が，1992年の第2回調査以降は対象医療機関の数は4,500～6,000であり，回答率は60％以上となっている。第2～7回調査の大腿骨近位部骨折の発生率を性別年代別に**図1-3**[11]に示す。これでみると，大腿骨近位部骨折の発生率は，男女とも70～79歳の群では低下傾向にあったが，90歳以上の超高齢群では上昇傾向にあった。発生率から推定される直近の大腿骨近位部骨折が発生した人の数は193,400人（男性44,100人，女性149,300人）であり，人口の高齢化を反映して依然として増加傾向にあった[11]。

加えて，近年，匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いた大腿骨近位部骨折の発生率の推定結果が発表された[12]。全国調査もNDBを用いた調査も2012年に実施した結果があるので，これらを比較してみると，大腿骨近位部骨折発生率は90歳以上の高齢者になると全国調査のほうが高い傾向にあったが，90歳未満でみると2つの調査結果はほぼ一致していることがわかった[12, 13]。このことから，超高齢層におけるばらつきについては考慮が必要であるものの，NDBの利用は大腿骨近位部骨折発生率推定のための有力な方法の一つであることが確認された。

これら全国的な調査結果に加えて，30年間の大腿骨近位部骨折の論文のシステマティックレビューからメタ解析の手法を用いた発生率の長期トレンドの解析結果が発表された[14]。この解析では，PubMedと手作業により集めた362論文を精査し，スタディデザインが地域住民の前向き研究であり，アウトカム（大腿骨近位部骨折），性別，年代が明確に記載されている21論文を選択した。この結果，メタ解析の結果を3つの年代（1985～1999年，2000～2009年，2010年以降）に分けてその発生率を比較したところ，大腿骨近位部骨折の発生率は男女ともに近年にかけて上昇傾向にあり，特に女性において顕著であることがわかった（**図1-4**）[14]。

2）椎体骨折

椎体骨折は骨粗鬆症性骨折のなかでは最も頻度が高いが，軽症あるいは無症状で経過することが多く，骨折の発生時点を把握するのが困難である。そのため，わが国では地域住民を対象とした疫学調査の報告は多いとはいえなかった。

2019年，地域住民コホート研究ROADスタディにおける山村，漁村在住の調査参加者1,544人（男性506人，女性1,038人，平均年齢65.6歳）の全脊椎側面単純X線像の読影の結果から，椎体骨折の有病率が報告された[34]。全脊椎側面単純X線像をSQ法[35]を用いて読影し，グレード1を軽度の骨折あり，グレード2以上を高度の骨折ありとしたところ，軽度の骨折の有病率は男性21.2％，女性10.0％（$p < 0.001$）となり，グレード2以上の高度の骨折の有病率は男性4.7％，女性9.1％（$p < 0.01$）となった。この有病率を，性・年齢別に**表1-2**[34]に示す。

次に，ROADスタディにおいてグレード2以上の高度の骨折が認められなかった（グレード0, 1）1,119人（男性371人，女性748人）をpopulation at riskとして，3年間の追跡における新たなグレード2以上の高度の骨折累積発生率を推定したところ，高度の骨折では，1.8％／年（男性0.7％／年，女性2.2％／年）となり，女性で有意に高いことが報告された（$p < 0.05$）[36]。

Q 男性骨粗鬆症とは

骨粗鬆症は女性に多い疾患であることは広く知られている。この性差のためにわが国における骨粗鬆症についての疫学調査は，女性に焦点をあてたものが多く，男性の研究結果はきわめて少ない。加えて，わが国における骨粗鬆症検診の対象者は女性に限られ，治療薬の種類にも性別により差が認められる。

当然のことながら，骨粗鬆症は男性にも存在する。腰椎L2～L4で診断した骨粗鬆症の有病率は1.4％，大腿骨頚部の場合は4.1％となり，腰椎または大腿骨頚部で診断された骨粗鬆症の患者数は男性170万人と推定されている[7]。さらに，骨粗鬆症による骨折のなかで最も重大な合併症である大腿骨近位部骨折については，わが国の全国調査の結果から，大腿骨近位部骨折の新規骨折患者は年間193,400人，そのうち男性は44,100人であったことが報告された[11]。

このように，女性と比較して少数であることはたしかであるが，無視できるほど低い頻度ではない。また骨折の予後を性別にみると，女性より男

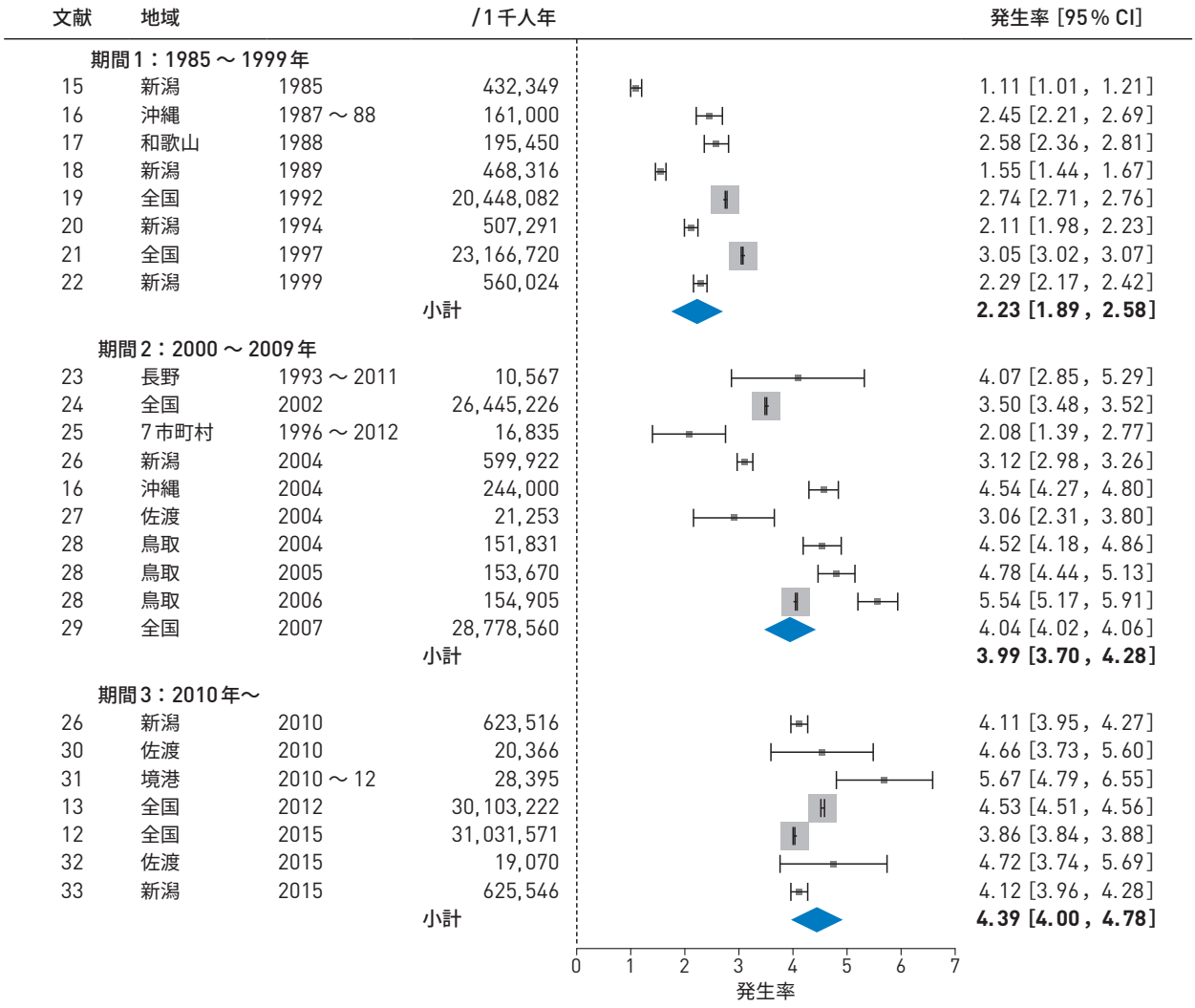


図 1-4　大腿骨近位部骨折の発生率（女性）の期間別フォレストプロット（文献 14 より引用）

表 1-2　椎体骨折の有病率の性・年代別分布（文献 34 より引用）

年齢（歳）	椎体骨折			軽度の椎体骨折（グレード 1）			高度の椎体骨折（グレード 2 以上）		
	男性	女性	p値	男性	女性	p値	男性	女性	p値
～ 39	17.4	2.9	0.08	17.4	2.9	0.08	0.0	0.0	
40 ～ 49	7.9	2.4	0.17	5.3	1.2	0.23	2.6	1.2	0.53
50 ～ 59	18.5	7.3	0.006	18.5	5.7	0.001	0.0	1.6	0.56
60 ～ 69	25.6	10.3	＜0.001	24.1	6.0	＜0.001	1.5	4.3	0.17
70 ～ 79	26.3	27.1	0.85	20.5	14.6	0.13	5.8	12.5	0.03
80 ～	41.5	53.0	0.09	27.7	22.7	0.40	13.8	30.3	0.004
計	25.9	19.1	0.002	21.2	10.0	＜0.001	4.7	9.1	0.003

性のほうが悪いことが報告されている[37]。

さらに，男性における骨粗鬆症の予後について，大規模住民調査（2012 ～ 2013 年）の参加者 513 人を 6 年間追跡し，6 年後の要介護の有無を目的変数，ベースライン時の骨粗鬆症の有無を説明変数として，年齢，体格（BMI），地域を調整して，ロジスティック回帰分析を行ったところ，骨粗鬆症ありの要介護発生に対するオッズ比は 24.7（95％ CI：2.2 ～ 97.3，p＝ 0.005）となり，男性における骨粗鬆症の存在はその後の要介護の発生に有意に影響を及ぼしているとの報告があった[38]。一方，死亡については有意な関連は認められなかった。

このように，頻度は低いものの男性における骨粗鬆症は，骨折の予後を悪化させ要介護リスクを高める。死亡については有意な差はみられなかったが，要介護のリスクが高まれば，老後の QOL は著しく害される。そのため，男性骨粗鬆症は，女性同様に検診などのスクリーニングにより早期に把握し，早期に治療を開始するべき病態であることは明らかであり，このような認識を医療関係者のみならず，国民全体に広げていく必要がある。

C．骨粗鬆症の成因

骨モデリング・リモデリング

古い骨は破骨細胞に吸収され，骨芽細胞が作る新しい骨で置換される。この骨の新陳代謝機構を骨リモデリングとよぶ[39]。主に，破骨細胞，骨芽細胞，骨基質内に存在する骨細胞といった細胞群の連携した活動によるプロセスである[40-43]。骨モデリングは主に成長期にみられ，骨形成が骨吸収とは異なる部位に起こるため，骨の形や大きさの変化を伴う一方，骨リモデリングは既存の骨組織を置換するため骨の形状は大きく変化しない。骨リモデリングでは，まず，破骨細胞が骨基質との吸着面に酸を分泌して無機質を溶解し，タンパク質分解酵素カテプシンKやマトリックスメタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinases: MMPs）などを分泌して骨基質タンパク質を消化し，吸収窩を形成する（吸収相）。骨吸収が完了すると，骨芽細胞が骨表面に付着して逆転相を迎え，形成相が始まる。形成相では骨芽細胞によりI型コラーゲンやオステオカルシンなどの骨基質タンパク質が産生されて類骨が形成され，数日遅れてカルシウムやリンなどのミネラル成分の沈着により石灰化が生じ，吸収窩は新生骨で埋められる[40-43]。この際，骨芽細胞の一部は骨基質中に埋め込まれて骨細胞になり，残りは骨表面上でライニング細胞となる。この一連の過程は約２～５ヵ月を要する一つのリモデリング周期を構成する。これにより，骨組織は強度を保ち力学的刺激下で生体を維持し，生体のカルシウム恒常性を維持するための供給源としての機能を果たす。

骨粗鬆症発症のメカニズム

骨粗鬆症は，骨強度の低下により骨折のリスクが増大する疾患と定義される[44]。骨粗鬆症には，加齢，閉経に伴うエストロゲン欠乏，栄養や生活習慣などの環境要因，遺伝的素因などにより発症する原発性骨粗鬆症のほか，他の疾患や薬物治療などに伴い発症する続発性骨粗鬆症があるが，ここでは原発性骨粗鬆症発症のメカニズムについて述べる。

骨強度は骨密度と骨質の２つの要因によって規定される[45]。骨密度は，各骨リモデリング部位における骨吸収と骨形成のバランスにより決定される[46, 47]。骨吸収により減少した骨量を骨形成によって十分に補充できないと，骨密度は低下する。また，骨リモデリング部位における骨吸収が数週間で終了するのに対し，骨形成期は数ヵ月にわたるため，骨リモデリングの頻度の亢進によっても，骨量は減少する。カルシウム・ビタミンDの欠乏とその結果としての副甲状腺ホルモン増加による骨吸収の亢進は骨密度低下につながる。加齢に伴う活性型ビタミンD産生低下は腎臓および腸管でのカルシウム吸収を低下させ，骨粗鬆症の要因となると考えられる[46-48]。老化細胞の増加，筋力低下によるマイオカインの減少，不動による力学的負荷の減少によっても骨形成が低下し，骨量が減少する[49-51]。閉経後骨粗鬆症では，エストロゲン欠乏による骨吸収亢進とそれに伴う骨形成の活性化により，骨代謝回転亢進型の骨粗鬆症をきたす[46, 52]。骨質は骨の材質・微細構造により規定され，コラーゲン架橋異常による骨質の劣化は，骨密度低下を伴わなくとも骨強度を低下させる[53]。

Q 骨リモデリングを制御する因子は何か

骨リモデリングは，破骨細胞による骨吸収によって開始される。破骨細胞は単球・マクロファージ系の血球系細胞から分化する。破骨細胞の分化には，マクロファージコロニー刺激因子（macrophage colony-stimulating factor: M-CSF），RANKLが必要である[54]。RANKLは骨細胞などの骨芽細胞系細胞により産生され，副甲状腺ホルモン，活性型ビタミンD_3，インターロイキン（IL）-1，6，11などの炎症性サイトカインにより発現が亢進される[55-57]。骨芽細胞系細胞から分泌されるオステオプロテジェリン（osteoprotegerin: OPG）はRANKLのデコイ受容体として働き，破骨細胞分化を抑制する[58]。カルシトニン，エストロゲンは直接的に破骨細胞に作用し，骨吸収を抑制する[59]。エストロゲンは骨芽細胞系細胞のOPG産生を促進することによっても破骨細胞分化を抑制する[60]。骨吸収が終了し骨形成へ移行する逆転期には，骨量を一定

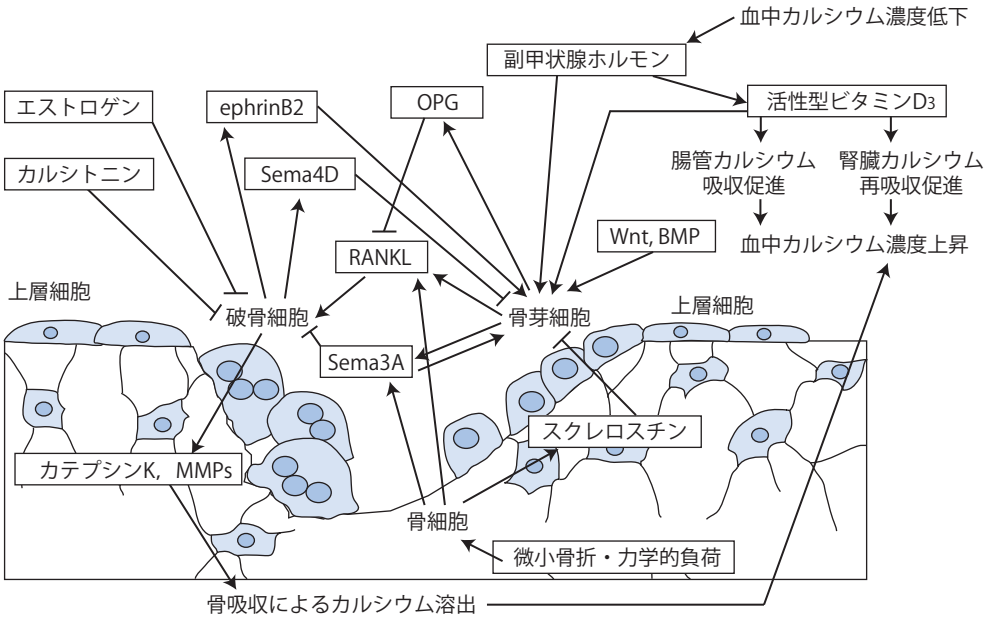


図1-5　骨リモデリングの制御メカニズムと治療標的

骨リモデリングを担う破骨細胞・骨芽細胞・骨細胞とそれらの分化や機能を制御する分子は，骨粗鬆症治療薬開発の標的因子となる。

に保つために骨吸収と骨形成を共役(カップリング)させる重要な機構が働くと考えられている[43]。骨吸収によって骨基質に蓄積されていた形質転換成長因子-β (transforming growth factor β: TGF-β)やインスリン様増殖因子 (insulin-like growth factor: IGF)などが放出され，これらは骨形成を促進することから共役因子と呼ばれる。破骨細胞自体が発現する膜タンパク質や分泌タンパク質も骨形成を促進する共役因子として機能することもわかってきている[61-63]。一方，骨芽細胞は間葉系幹細胞から分化する。骨芽細胞の分化には，骨形成タンパク質(bone morphogenetic protein: BMP)，Wntといった成長因子が必須の役割を果たす[64-66]。骨芽細胞から分化した骨細胞は，Wntシグナルのアンタゴニストであるスクレロスチンを産生する[67]。また，骨細胞は骨基質中で多数の細胞突起を伸ばして互いに連結し，力学的負荷の変化や微小骨折などを感受して骨リモデリングを制御するといわれている[68,69] (**図1-5**)。

治療標的となる細胞や因子

カルシウム薬や活性型ビタミンD_3薬は，主にカルシウム代謝調節を介して効果を発揮する。ビスホスホネート薬やSERM，カルシトニン薬，および2013年に認可されたRANKLの中和抗体デノスマブは破骨細胞による骨吸収を抑制することを目的としている。一方，テリパラチド，アバロパラチドは，直接的な骨芽細胞活性化および骨細胞でのスクレロスチンの抑制を介して骨形成を促進することから，骨形成促進薬に位置付けられる。また，2019年に認可されたロモソズマブはスクレロスチンの中和抗体であり，Wntシグナルの活性化とOPGの産生亢進により，骨形成促進作用・骨吸収抑制作用のどちらも発揮する[70]。このように，骨リモデリングに関わる骨の構成細胞やそれを制御する因子が骨粗鬆症の治療標的とされる。

近年，ephrinB2[71]，semaphorin 3A(Sema3A)[72]，semaphorin 4D (Sema4D)[73]といった共役に関与する因子や破骨細胞と骨芽細胞の細胞間相互作用に働く分子が同定されており，新たな治療標的として有望だと考えられる。

まとめ

骨リモデリングは，骨芽細胞，破骨細胞，骨細胞といった細胞群の協調作用によって成り立っており，全身性のホルモン，サイトカイン，共役因子などにより緻密に制御されている。これらがどのように骨粗鬆症の病態に影響を与えるか，生物学的視点からの理解が，個々の患者に合わせた診断・予防・治療に必要であると考えられる。

D．骨質劣化のメカニズム

骨強度の規定因子

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[44]。しかし，骨粗鬆症の患者集団は多様であり，骨密度の低下や骨質の劣化は一様ではない。骨密度は，少年期から思春期にかけて高まり，いわゆる最大骨量を迎えるが，成人期以降，加齢や閉経に伴い，破骨細胞による骨吸収が骨芽細胞による骨形成を上回り骨密度は低下する[74]。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[44]。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[44]（**図 1-6**）。

骨リモデリング亢進に伴う骨強度規定因子の変化

骨密度の低下は骨吸収の亢進が骨形成を上回るために起こるが，同時に加齢に伴う骨芽細胞機能の低下も関与している[75-77]。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の発現を抑制することによっても破骨細胞活性を抑制している。骨吸収の亢進は破骨細胞の活性化に依存しているが，閉経に伴うエストロゲンの欠乏は破骨細胞の活性化を誘導する[78]。さらに，加齢に伴うカルシウム吸収能の低下も骨密度の低下の要因となる[79, 80]。さらに加齢や閉経，生活習慣病の罹患に伴い増大する酸化ストレスは，骨吸収優位の骨リモデリングの亢進を助長する[81, 82]。その結果として，皮質骨では骨の菲薄化や骨髄側の海綿骨化が生じ，海綿骨では骨梁幅や骨梁数が減少する[45, 78]。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[45, 83]。このように骨リモデリングの亢進による構造劣化や石灰化度の

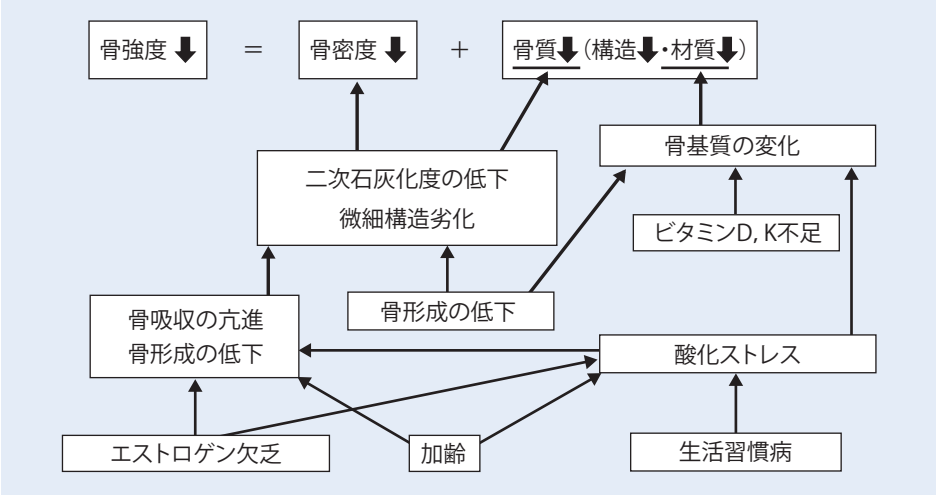


図 1-6　骨強度の低下要因の多様性

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

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なかで，骨微細構造と骨石灰化度は骨リモデリングにより制御されている。近年，高い精度で骨折リスクを評価しようと，さまざまな画像解析法が考案され，微細構造や石灰化度の異常を非侵襲的に捉えることができるようになってきた。CTによる脊椎骨や大腿骨近位部の微細構造解析や[84]，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[85]，DXAによる大腿骨近位部骨密度のデータを用いたHSA[86]，腰椎の海綿骨の構造指標としてのTBS[87]を構造学的な骨質指標として得ることが可能である。

酸化ストレス亢進に伴う骨強度規定因子の変化

骨粗鬆症における骨質の劣化は，上記した骨リモデリングの亢進によって惹起される構造面での骨質や，材質特性を規定する石灰化度の低下のみならず，骨基質タンパク質の性状の劣化も関与している[53]。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[53]。加齢や閉経，生活習慣病の罹患により高まる酸化ストレスは，骨コラーゲンの異常をもたらす主たる要因である[53,81]。ヒト骨におけるコラーゲンの加齢変化の検討では，コラーゲン含有量は30～40歳代をピークとして増加するが，その後，壮年期以降，減少していく。またコラーゲン分子間に誘導される架橋は，加齢とともに骨芽細胞が産生する酵素の作用を介して形成される生理的な未熟および成熟架橋が一定量形成される。しかし，壮年期以降は老化型の架橋が増加していくことが示されている[55,88,89]。老化架橋の増加は，骨の微小骨折の原因となり骨強度を低下させる[90]。老化架橋の本体は，酸化ストレスや糖化ストレスの増大により誘導される終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）である。大腿骨近位部骨折を伴う原発性骨粗鬆症例の骨分析では，骨コラーゲンに未熟および成熟架橋の低形成と老化架橋の増加が示されている[83]。加齢や閉経，生活習慣病以外に酸化ストレスを高め骨コラーゲンの異常を誘導する因子として，動脈硬化の危険因子でもある血中ホモシステイン高値の関与が示されている[91-93]。血中ホモシステイン高値は骨密度とは独立した骨折危険因子であることがわが国における縦断研究[94]および，システマティックレビューから示されている[95]。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性タンパク質であるオステオカルシンは，基質の石灰化に関与し，コラーゲンの線維形成や架橋形成にも影響を与えている[96]。ビタミンK不足によるオステオカルシンの減少やGla化（タンパク質中のグルタミン酸残基のγ-カルボキシ化）の低下は骨の材質特性を変化させる[97,98]。

骨の材質劣化を評価するバイオマーカーに関するエビデンスも集積されている。骨コラーゲンの老化架橋であるペントシジンは尿中および血中のペントシジンと正の相関をする[99]。閉経後女性の観察研究から尿中ペントシジンの高値が独立した骨折危険因子であることが示されている[100,101]。また，血中および尿中ペントシジンの高値が2型糖尿病の独立した骨折危険因子であることが報告されている[102,103]。ホモシステインとペントシジン，および低カルボキシル化オステオカルシンは骨基質タンパク質の異常を反映するマーカーの候補として，骨マトリックス関連マーカーという位置づけがなされている[104]。

まとめ

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

E．臓器連関からみた骨粗鬆症の病態

臓器連関における骨の意義

硬組織である骨は，生理的には生体の支持や運動の支柱，内臓や中枢神経系の保護組織として機能することに加え，呼吸や聴覚にも必要である。さらに骨は，骨髄を内包し，カルシウムやリンの貯蔵庫としても機能している。

連関とは，本来 2 つのものが互いに影響しあう状態を指している。たとえば，筋収縮を動きや力に変換するためには骨の支柱が必要であり，筋による骨への力学負荷は骨量に影響する。したがって，骨と筋との間には連関が存在すると考えられる。

一方，近年「臓器連関」という場合には，ある臓器が液性因子，あるいは神経系などを介し，他の遠隔臓器の機能に影響する場合が含められている。骨から他臓器へのシグナルとしては，骨芽細胞により産生されるリポカリン 2 が，インスリン分泌や感受性を亢進させるとともに，視床下部のメラノコルチン 4 受容体を介して食欲を抑制すること[105]，オステオカルシンがインスリン分泌，副腎や精巣でのステロイド合成を促進するなど，多様な作用を発揮することが主に動物実験で報告されている[106]。逆に脂肪細胞が産生するレプチンやアディポネクチン，多くの下垂体ホルモン，交感神経系が骨代謝に影響を及ぼすことも報告されている[107-109]。ただし，これらの骨から他臓器，あるいは他臓器から骨への影響に関しては，臓器間相互の関連が明確ではないものも含まれている。たとえば，甲状腺刺激ホルモンは破骨細胞形成や骨芽細胞の分化を抑制する[110]。一方，骨が甲状腺刺激ホルモンの産生や分泌を直接，あるいは間接的に調節しているかどうかは明確ではない。

臓器連関による骨代謝調節のメカニズム

本来の意味での臓器連関による骨代謝調節の例としては，腎臓と骨の連関があげられる。従来，腎機能の悪化に伴い，骨病変が惹起されることが知られていた。すなわち，腎機能障害の進行に伴う 1,25-水酸化ビタミン D［1,25(OH)$_2$D］濃度の低下，リン排泄低下による高リン血症，これらに伴う低カルシウム血症により二次性副甲状腺機能亢進症が惹起され，線維性骨炎を含む多様な腎性骨異栄養症が惹起される。

これに加え骨と腎臓の間には，生理的にも機能連関が認められる。骨芽細胞が産生，分泌する骨基質タンパク質に，ハイドロキシアパタイト結晶が沈着することにより，硬組織としての骨が形成される。リンは，カルシウムとともにハイドロキシアパタイトの構成成分である。このため慢性の低リン血症は，成長軟骨帯や骨の石灰化障害を特徴とする，くる病，骨軟化症の原因となる。線維芽細胞増殖因子 23（fibroblast growth factor 23: FGF23）は，生理的には骨芽細胞，骨細胞により産生されると考えられている。FGF23 は，腎臓近位尿細管刷子縁膜上に発現する 2a 型，および 2c 型ナトリウム-リン共輸送体の発現を低下させることにより，リン再吸収を抑制する。FGF23 はまた，腎臓近位尿細管での 1,25(OH)$_2$D 産生の抑制などを介し血中 1,25(OH)$_2$D 濃度を低下させ，腸管リン吸収を抑制する[111]。したがって，FGF23 は腎臓に作用することにより血中リン濃度を低下させる。逆に近位尿細管で 2a 型ナトリウム-リン共輸送体により再吸収されたリンは，本細胞での解糖系の促進からグリセロール-3-リン酸の産生を促進し，グリセロール-3-リン酸が腎臓から骨へのシグナルとして FGF23 産生を促進することが報告された[112]。またリンは，FGF23 の翻訳後修飾を調節することにより，骨での FGF23 産生を促進することも報告されている[113]。したがって，血中リン濃度，成長軟骨や骨の石灰化は，骨と腎臓の機能連関により維持されていることになる（**図 1-7**）。

骨粗鬆症の病態における臓器連関の意義

原発性副甲状腺機能亢進症や甲状腺機能亢進症，性腺機能不全，クッシング症候群は続発性骨粗鬆症の原因である。他臓器から骨へのシグナルという意味では，これらの続発性骨粗鬆症は臓器連関の異常により惹起されるとも捉えられる。一方，原発性骨粗鬆症のうち閉経後骨粗鬆症は，エ

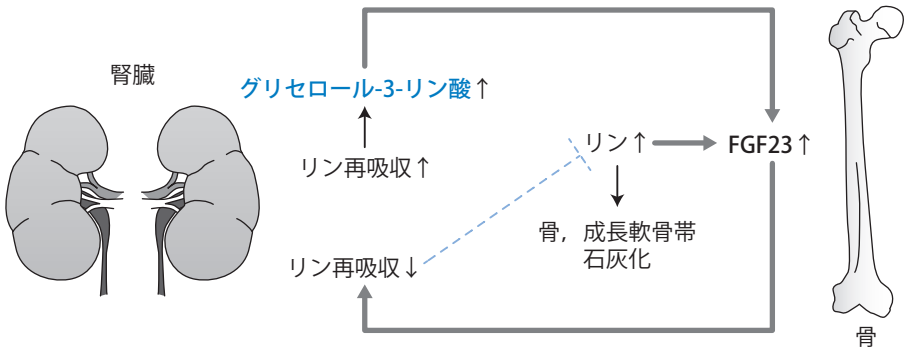


図1-7　骨と腎の臓器連関

正常な骨石灰化には，血中リン濃度が一定の範囲に維持されていることが必須である。腎尿細管で再吸収されるリンは，グリセロール-3-リン酸を介して骨でのFGF23産生を促進する。また血中リン濃度の上昇は，FGF23の翻訳後修飾を調節することにより，FGF23濃度を上昇させる。FGF23は腎臓に作用してリン再吸収を抑制し，血中リン濃度を低下させるように作用する。

ストロゲン欠乏が主因であると考えられてきた。これに加え，卵胞刺激ホルモン（follicle-stimulating hormone: FSH）が破骨細胞の形成や活性を促進すること，FSH作用を阻害する抗体が骨吸収の抑制，骨形成の促進により，卵巣摘除マウスの骨量を増加させることが報告された[114, 115]。さらにFSHに対するヒト型抗体も作成されている[116]。ただし，FSH作用阻害のヒトにおける効果については現状では不明である。

生活習慣病である2型糖尿病やCKD，COPDでは，骨折リスクが高いことが報告されている[117]。さらに1型糖尿病や原発性アルドステロン症などの疾患でも，骨折リスクの上昇が報告されている[118]。骨密度は，2型糖尿病では必ずしも低下しないのに対し1型糖尿病では低下するなど，これらの多様な疾患における骨脆弱性の機序は，同一ではないものと推定される。ただし，これらの多くの疾患の病態に，酸化ストレスや炎症の関与が報告されている[119]。骨粗鬆症患者の管理においては，併存疾患の存在にも注意する必要があるものと考えられる。

F．ロコモティブシンドロームからみた骨粗鬆症

ロコモティブシンドロームの概念

高齢化が進む日本において，医療費・介護費の増加，高齢者を支える生産年齢人口の減少といった課題はますます大きくなる。これらの課題の解決策は，健康寿命の延伸・介護予防である。運動器の障害は，要介護要因の 4 分の 1 を占めることがわかっているため[120]，運動器の健康は健康寿命の延伸と介護予防に直結する。そこで，運動器の健康を推進するために，運動器障害を包括的に捉えた概念であるロコモティブシンドローム（以下，ロコモ）が，2007 年に日本整形外科学会により提唱された[121]。その定義は，「運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態」とされ，進行すると要介護状態になるリスクが高くなるとされている[122]。ここでいう「運動器の障害」とは主に加齢に伴う運動機能の低下と運動器疾患をさし，移動機能とは立ち座り，歩行，階段昇降など身体の移動に関わる機能を意味する。

ロコモティブシンドロームが提唱された社会的背景

1）寿命の伸びと高齢者の増加

2020 年の完全生命表によると，日本人の平均寿命は男性 81.6 歳，女性 87.7 歳であり，2022 年の人口動態統計では死亡者数の最も多い年齢は男性 86 歳，女性 91 歳と，わが国はまさに長寿の国であるといえる。2023 年には高齢化率が 29％を超えた。今後も高齢化は続き，2045 年には高齢化率は 36％を超えて，総人口に占める 75 歳以上人口の割合が 21％に達すると試算されている[123]。

2）要支援・要介護者の増加

高齢者人口の増加とともに，介護が必要な高齢者が増え続けている。介護保険制度が始まった 2000 年における要支援・要介護認定者は 220 万人であったが，2010 年には 500 万人を超え，2023 年には約 700 万人となった[124]。今後も要支援・要介護認定者数は増え続けると考えられる。

3）要支援・要介護認定要因としての運動器の重要性

2022 年の厚生労働省「国民生活基礎調査」によると，要支援・要介護認定の原因疾患は認知症 16.6％，脳血管疾患 16.1％，転倒・骨折 13.9％，高齢による衰弱 13.2％，関節疾患 10.2％，脊髄損傷 2.2％である[120]。運動器の障害を合わせると 26.3％となり，認知症，脳血管疾患を上回る。運動器の障害，特に転倒・骨折を予防することは，介護予防に重要である。

ロコモティブシンドロームの評価

ロコモの評価は移動機能の低下を検出することが主眼となり，運動機能の低下に気づくためのロコチェックと，ロコモの判定基準であるロコモ度テストが用いられる[122]。ロコチェックは，「階段を上がるのに手すりが必要である」などの 7 項目の簡単なチェックリストで，一つでも該当項目があるとロコモのリスクがあるとされている。また，ロコモ度テストは，「立ち上がりテスト」「2 ステップテスト」「ロコモ 25」の 3 テストから構成される。「立ち上がりテスト」は，高さ 10 ～ 40 cm の台から両脚または片脚で立ち上がることができるか否かで下肢筋力を評価するものである。「2 ステップテスト」は，できるだけ大きな歩幅で 2 歩進み，その 2 歩幅を身長で除したものを 2 ステップ値として評価するもので，歩行速度との相関が高い。「ロコモ 25」は，運動器の症状や機能，ADL に関する 25 項目の質問票で，各質問に症状や困難さの軽重に応じて 0 ～ 4 点が配点され，合計点（0 ～ 100 点）で評価する。点が低いほど良好な状態である。

各ロコモ度テストについて，判定基準が示されている（**表 1-3**）。Yoshimura らは地域在住高齢者を対象とした横断調査で，フレイル（該当率 4.5％）ならびにサルコペニア（同 8.7％）の該当者は，すべてロコモ度 1 以上に該当していたと報告している[125]。このことからロコモの発生，進行の予防がフレイルやサルコペニアの予防につながるといえる。また縦断調査では，ロコモ度 3 の該当者はロコモ非該当者に比べて，6 年後の死亡リスク，要介護移行リスクがそれぞれ 3.78 倍，3.63 倍と

表1-3　ロコモ度テストの判定基準（文献122より作成）

	立ち上がりテスト	2ステップテスト	ロコモ25
ロコモ度1	片脚40cm不可 かつ 両脚20cm可	1.1以上 1.3未満	7～15点
ロコモ度2	両脚20cm不可 かつ 両脚30cm可	0.9以上 1.1未満	16～23点
ロコモ度3	両脚30cm不可	0.9未満	24点以上

いずれかのテストで基準に該当した場合，全体評価としてロコモ度1，2，3と判定する。ロコモ度1はロコモが始まった状態，ロコモ度2はロコモが進行した状態，ロコモ度3はロコモが進行して社会参加や社会生活に支障をきたしている状態を示す。

有意に増加した[126]。つまり，ロコモの発生と進行を予防することが介護予防につながる。

ロコモティブシンドロームの予防・改善の方法

ロコモの予防，改善のためには，①習慣的な運動，②適切な栄養摂取，③活動的な生活習慣，④運動器疾患の予防と治療が重要である。運動習慣または運動介入は，運動機能を高めると同時に転倒予防や変形性膝関節症，変形性股関節症，腰痛の症状の改善といった効果がシステマティックレビューやガイドラインで示されている。ロコモの予防・改善のための具体的な運動として，スクワットと開眼片脚立ちがロコモーショントレーニング（以下，ロコトレ）として，またヒールレイズ（かかと上げ）とフロントランジもロコトレ・プラスとして推奨されている。ロコトレを用いた運動介入で運動機能が改善したとの報告がいくつかある。

地域在住の高齢者に対してロコトレによる24週間の介入を行ったところ，膝関節伸展筋力，股関節屈曲筋力，下肢筋量，2ステップテスト，5回立ち上がりテストが有意に改善した[127]。また，自治体が行う介護予防事業の二次予防対象者に対し，理学療法士が自宅に訪問してスクワットと片脚起立の指導をし，その後，参加者へ1週間に1～3回の電話をしてロコトレの継続を促したところ，3ヵ月後に片脚起立時間と5回椅子立ち上がりテストの結果が改善された[128]。

栄養に関しては，バランスの取れた食事と十分なたんぱく質の摂取が重要である。ただし，壮年期までは総エネルギー量が過多にならないように注意する。高齢期では低栄養に注意して，十分なエネルギー量とたんぱく質の摂取が必要である。

運動器疾患に対する手術治療，特に脊椎手術や人工関節手術でロコモ度が改善することが多く報告されている[129-131]。

Q ロコモティブシンドロームと骨粗鬆症との関係は

高齢者の転倒・骨折は要支援・要介護の主原因であるため，ロコモが高齢期の自立・介護予防を主な目的とした概念であることを考慮すると，骨粗鬆症はロコモの特に重要な構成疾患といえる。さらに，ロコモの評価や予防・改善法は，転倒リスクの評価や予防につながるものが多い。実際，ロコチェックはバランス能力などの転倒と関わる項目が含まれており，Shigematsuらは，154人の高齢者を対象とした前向き調査で，ロコチェックの該当項目が多い者はFRAX® の骨折確率が有意に高かったと報告している[132]。またIidaらは，地域在住高齢者においてロコモ25が年齢，性別，BMIなどでの調整後も有意な転倒危険因子であることを報告している[133]。さらにAsahiらは，骨粗鬆症検診での事後調査で検診時に評価したロコモ度が高いほど脆弱性骨折の発生率が高いことを報告している[134]。

ロコトレのうち，開眼片脚立ちは転倒予防効果があり[135]，スクワットやヒールレイズも下肢筋力を強化する運動であるため，転倒に関する介入試験で用いられている。ロコモの評価や介入法は転倒リスクの察知と転倒予防に有用である一方で，骨折の結果，運動機能の低下や姿勢変化をきたして，さらに移動機能が低下し，易転倒性や骨粗鬆症の増悪につながる。したがって，ロコモと骨粗鬆症および骨折は，相互に原因と結果になっているといえる。

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

G．サルコペニア・フレイルからみた骨粗鬆症

サルコペニア・フレイルの概念

超高齢社会を迎えたわが国において，筋骨格系の健康保持は，健康寿命の延伸を目指すうえで重要である。なかでも，サルコペニアやフレイルは転倒・骨折リスクや要介護リスクの増大につながる可能性が指摘されており，早期からの予防対策や啓発は重要と考えられている。サルコペニアは「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で，身体機能障害，QOL低下，死のリスクを伴うもの」と定義され[136]，筋量低下，筋力低下，身体機能低下から構成される臨床的な診断手順が示された[136, 137]。フレイルについては，身体予備能の低下を基盤とし，健康障害のリスクを有する状態として脆弱化した心身を捉えている概念であり，中間的かつ可逆的な特性も包含されており，すでに併存症や身体機能障害を有した状態とは区別される。フレイルの概念は高齢者の身体的側面に加えて，精神・心理的側面や社会的側面など多面的要素を包含すると考えられるが，Friedらによる指標では主に身体機能の表現型に基づいた定義がなされている[138]。

サルコペニア・フレイルが提唱された社会的背景

加齢に伴い骨格筋量の減少を呈することの重要性が認識され，サルコペニアという造語が 1989 年に提唱された[139]。サルコペニアは，ふらつき，転倒，フレイルに密接に関連し，要介護状態にもつながることから，その原因解明や効果的な介入法の開発，導入は介護予防の点からも重要である。Frailtyについては従来より虚弱，衰弱などの訳語が用いられ，不可逆的に老い衰えた状態が想起されてきたが，Frailty には適切な介入により健常な状態に戻る可逆性が包含されている。虚弱ではFrailty の多面的要素や可逆性を十分に表現できていないことなどから，日本老年医学会より 2014 年にフレイルという表記やその概念が示された[140]。

サルコペニア・フレイルの概念評価

2010 年にEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People（EWGSOP）によってサルコペニアの定義に関するコンセンサスが発表され，筋量低下，筋力低下，身体機能低下から構成される臨床的な診断手順が示された[136]。アジアにおいてもAsian Working Group for Sarcopenia（AWGS）より日本を含むアジア人を対象としたサルコペニアの診断基準や診断アルゴリズムがAWGS 2014，AWGS 2019 として，それぞれ発表，改訂された[141]。AWGS 2019 では，①地域・プライマリケア現場，②設備の整った医療施設や臨床研究施設と 2 つの現場での診断手順が示されており，①においては下腿周囲長，SARC-F，SARC-CalF（下腿周囲長とSARC-F を組み合わせた指標）のいずれか一つを選んで，サルコペニアのリスクが高い対象者を特定する。ここで，カットオフ値に満たない場合，サルコペニアの可能性が高いと判定して次のステップに進む。その際，筋力指標として握力測定か身体機能指標として 5 回椅子立ち上がりテストのいずれかを実施し，カットオフ値に満たない場合にサルコペニアの可能性が高いと診断して適切な指導・介入を行う。また，確定診断のためには対象者を専門施設へ紹介する流れとなっている。

フレイル評価法の一つとして，Friedらによる指標では身体機能の表現型を主軸とした定義がなされている[138]。そこでは①体重減少，②主観的な活力低下，③握力低下，④歩行速度低下，⑤活動度低下からなる 5 つの症候が抽出され，このうち 3 項目以上該当した場合にはフレイル，1 ～ 2 項目に該当した場合にはプレフレイルと判断する。また，全国の自治体広域連合が実施する後期高齢者に対する健診において，2020 年度よりフレイルを念頭に置いた「後期高齢者の質問票」15 項目が用いられており，その利活用によりフレイル高齢者を把握し，対策指導を実施する流れができている[142, 143]。

サルコペニア・フレイルの予防・改善の方法

複合的な要因や背景が想定されるサルコペニ

ア・フレイルは，骨粗鬆症や骨折リスクと密接に関連していると考えられ，早期からの予防・治療対策が重要である。定期的な栄養評価を実施したうえで，十分なたんぱく質摂取，アミノ酸投与などの栄養介入が有効である可能性が指摘されている。その一方で，栄養介入効果は運動療法との併用効果で認められることが少なくない。サルコペニアに対するアミノ酸補充については，ロイシンをはじめとする分岐鎖アミノ酸の補充が高齢者の筋量維持に有効であるとの指摘もあり，今後の研究が期待される[144]。

サルコペニア・フレイルに対する運動については，レジスタンス運動と有酸素運動とを組み合わせることが望ましいとされるが，無理なく実施可能な運動から始めるなど，個別・柔軟に指導を行う。また，片脚立ち，スクワットなどのロコモーショントレーニングを取り入れ，バランス能力や下肢筋力をつけるように努めることも有効と考えられる。

また，フレイルの予防対策には，原因となる慢性疾患があればその治療管理を行うとともに，認知機能低下を含む精神・心理面への対応，身体機能低下への対応など，多面的な介入が求められ，食事療法や運動療法に加えて，適度な日光浴，環境整備などが有用である。

Q サルコペニア・フレイルと骨粗鬆症との関係は

骨格筋と骨代謝との相互連関（筋骨連関）やサルコペニアと骨粗鬆症・骨折リスクとの関連性については，これまでの知見から示唆されており，加齢に伴う性ホルモンレベルの低下，ビタミンD不足，力学的負荷の減少などが関与していると考えられている[145]。地域在住高齢者を対象とした国内外の検討ではサルコペニアと骨粗鬆症との関連性が認められ[146, 147]，また日本人女性を対象とした検討では骨粗鬆症群においてサルコペニアの合併率が高い結果であった[148]。サルコペニアに伴う筋量減少，筋力低下，バランス機能低下は転倒の発生にも大きな影響を与え，骨強度の低下を招き脆弱性骨折につながる[149]。また，サルコペニアと判定された高齢者の57.3％が骨粗鬆症を合併していたとする報告もある[147]。

フレイル高齢者では健常群に比べて転倒リスクや骨折リスクが高いことが明らかとなってきており[150]，骨粗鬆症対策や転倒・骨折予防を考えるうえでフレイル対策は重要であると考えられる。また，わが国における大規模住民コホート調査ROADスタディによれば，骨粗鬆症やサルコペニアを有する場合にフレイルのリスクが上昇することが判明し，骨粗鬆症・サルコペニア両者なし群と比較した場合に，骨粗鬆症のみ有していた群のフレイルのオッズ比は2.50，骨粗鬆症・サルコペニア両者あり群ではフレイルのオッズ比は5.80とさらに高い結果となった[151]。

まとめ

超高齢社会を迎えたわが国において，サルコペニア･フレイルの概念の理解が進むとともに，転倒･骨折リスクや骨粗鬆症との関連性を念頭においた治療対策が重要になってきている。今後，サルコペニア・フレイルや筋骨連関についての病態解明が進展し，サルコペニア・フレイルや骨粗鬆症に対する包括的な予防，診断，治療アプローチの推進につながることが期待される。

H．骨粗鬆症・脆弱性骨折の予後

骨粗鬆症の自然経過

骨粗鬆症は骨折リスクを増大させる疾患であり，なおかつ罹患率が高い疾患である。しかし，明らかな自覚症状がないため，骨折をするまで患者は骨粗鬆症に罹患していることに気づかない。そして，ひとたび脆弱性骨折を起こすとQOLに悪影響を及ぼし，介護負担を増加させ，患者を死に至らしめる。また，生き延びたとしても骨折は連鎖し，さらに生命予後を悪化させる。

世界では，50 歳以上の女性の 3 人に 1 人，男性の 5 人に 1 人が生涯のうちに脆弱性骨折を経験するといわれている[152]。そして，高齢者人口の増加によりその発生率は急速に上昇している[153]。

米国では脆弱性骨折が年間 200 万件以上発生していて，そのなかには臨床椎体骨折が 70 万件以上，大腿骨近位部骨折が 30 万件以上含まれている[154]。そして，米国の大腿骨近位部骨折の生涯リスクは，白人で 17 %，ヒスパニック系で 14 %，黒人で 6 %である[154]。大腿骨近位部骨折のリスクは年齢とともに上昇し，50 歳を超えると 10 年ごとに 2 倍になる[153]。また，大腿骨近位部骨折が発生する平均年齢は 82 歳という報告もある[154]。さらに，米国では女性の約 40 %が生涯に脆弱性骨折を経験するという報告もある[155]。

脆弱性骨折の生命予後

大腿骨近位部骨折の生命予後は悪い。以下に示すように多くの報告がある。大腿骨近位部骨折後の死亡率は 15 ～ 20 %とかなり高い[156]。大腿骨近位部骨折を経験すると，20 ～ 30 %の人が 1 年以内に死亡する[157]。大腿骨近位部骨折に起因する死亡率は高く，骨折発生後 15 ～ 20 %程度と推定される[158]。大腿骨近位部骨折後，多くの女性は自立を取り戻せず，20 %は施設に入所し，1 年以内の死亡リスクは 2 倍になる[159, 160]。大腿骨近位部骨折をした非白人女性は，大腿骨近位部骨折をした白人女性に比べて，6 ヵ月以内に死亡する可能性が高い[161]。

大腿骨近位部骨折を起こした骨粗鬆症患者の 95 %が手術を必要とすることが示唆されている[162]。さらに悪いことに，手術中の感染リスクによって死亡率が上昇することもあり，問題をさらに複雑にしている。手術による死亡リスクは 4 %で，術後 3 ヵ月は全死因死亡率が 5 ～ 8 倍に増加する[153]。各国における 1 年全死因死亡率は，女性では 12.1 %から 25.4 %，男性では 19.2 %から 35.8 %であり，死亡率は一貫して女性より男性のほうが高かった（**表 1-4**）[163]。わが国における大腿骨近位部骨折後の生存率は 1 年で 81 %，2 年で 67 %，5 年で 49 %，10 年で 26 %であった[164]。

また，大腿骨近位部骨折を起こした患者は他の部位の二次性骨折を起こしやすく，なかでも反対側の大腿骨近位部骨折を発生するリスクが最も高いと報告されている[165]。さらに，反対側の大腿骨近位部骨折も発生した患者では最も死亡率が高かったと報告されている[165]。両側骨折については骨折後 5 年以内に 70 %以上の患者が反対側を骨折するという報告がある[166]。

椎体骨折の生命予後も悪い。Sonらは，291,203例の椎体骨折患者と 873,609 例の非椎体骨折患者を比較し，椎体骨折患者で 1.22 倍死亡率が高かったことと，男性，高齢，低所得，合併症ありが死亡率の高さと関係していたと報告した[167]。Taiらは，2009 年から 2019 年までに椎体骨折と診断された 59,962 例を解析し，無治療の患者の死亡率は 36.4 %であったと報告した[168]。Choiらは 2002 年から 2013 年までに椎体骨折と診断された 23,026 例を解析し，17.2 %の死亡率であったと報告した[169]。Ikedaらは椎体骨折の有無によるそれぞれの 10 年生存率は 69 %と 86 %で（$p < 0.0001$），生存率は椎体骨折の数が多いほど低かったと報告した[170]。また，椎体骨折を起こした患者も他の部位の二次性骨折を起こしやすく，なかでも他の椎体骨折を発生するリスクが最も高いと報告されている[165]。さらに，他の椎体骨折も発生した患者ではさらに死亡率が高かったと報告されている[165]。

脆弱性骨折による生活機能やQOLへの影響

骨粗鬆症の悪化に伴い，患者のQOLは低下し続けることが判明している[171]。また，骨粗鬆症

表1-4　研究期間における大腿骨近位部骨折後1年以内の全死因死亡率（文献163より引用）

地域・国	死亡率，%（95% CI）		
	全体	女性	男性
オセアニア			
オーストラリア，ビクトリア州	24.3（23.8，24.8）	21.6（21.0，22.2）	30.3（29.2，31.3）
ニュージーランド	26.9（26.4，27.4）	24.6（24.0，25.1）	32.0（31.1，33.0）
アジア			
香港	18.7（18.4，19.0）	14.9（14.6，15.2）	26.6（25.9，27.2）
日本*	2.5（1.7，3.6）	2.0（1.2，3.3）	3.5（2.0，5.7）
シンガポール	14.4（14.0，14.8）	12.1（11.7，12.6）	19.2（18.4，20.0）
韓国**	11.5（11.4，11.6）	10.1（10.0，10.3）	15.0（14.7，15.2）
台湾	15.4（15.3，15.6）	12.7（12.5，12.8）	19.8（19.5，20.0）
タイ	21.1（20.8，21.5）	19.9（19.5，20.4）	24.1（23.4，24.8）
北欧・西欧			
デンマーク	27.8（27.5，28.0）	25.3（25.0，25.7）	33.0（32.5，33.6）
フィンランド	23.9（23.6，24.3）	21.3（20.9，21.7）	29.6（29.0，30.3）
イギリス	28.3（28.0，28.6）	25.4（25.1，25.7）	35.8（35.3，36.3）
フランス	18.9（18.7，19.2）	16.1（15.9，16.4）	27.0（26.4，27.5）
ドイツ	24.9（24.2，25.5）	21.7（21.0，22.5）	30.1（29.0，31.3）
イタリア**	10.2（10.2，10.3）	8.3（8.2，8.4）	15.9（15.7，16.0）
オランダ	15.5（14.7，16.4）	13.5（12.6，14.5）	20.0（18.3，21.7）
スペイン	NA	NA	NA
北米・南米			
カナダ	23.7（23.5，23.9）	21.5（21.3，21.7）	29.1（28.8，29.5）
米国（メディケア）*	27.7（27.5，27.9）	25.3（25.1，25.5）	35.2（34.7，35.6）
米国（オプタム）	19.8（19.6，20.0）	17.6（17.4，17.9）	25.0（24.5，25.4）
ブラジル	NA	NA	NA

* 日本の母集団は75歳未満のみ，米国のメディケアデータベースは65歳以上のみ。
** 韓国とイタリアは院内全死因死亡率を報告している。
© 2023 Chor-Wing Sing, et al. Journal of Bone and Mineral Research published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR). https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

の高齢者の健康関連QOLは，骨密度が正常な高齢者のそれよりも悪いことが示されている[172]。

Gaoらが行ったシステマティックレビューやメタ解析によると，閉経後骨粗鬆症と閉経後脆弱性骨折は，程度の差はあれ，閉経後女性の身体的・精神的健康状態を低下させることが示された。そして，大腿骨頚部および腰椎の骨密度は健康関連QOLと正の相関を示したが，脆弱性骨折の程度は健康関連QOLと負の相関を示す一方，骨折の予後も健康関連QOLに影響を及ぼし，骨折前の健康関連QOLと比較して，骨折回復後の健康関連QOLは悪化したと報告した[173]。

Sheik Aliも，脆弱性骨折後の患者の健康関連QOLはしばしば悪く，障害や自立した生活の欠如につながると報告し，実際，骨折後に完全に自立できるようになる患者は半数にすぎず，骨折後1年間に総合診療医を受診する回数はおよそ9回増加すると述べた[156]。

大腿骨近位部骨折後の患者の20～50％が長期の介護を必要とすると推定されており，これはQOLの低下と関連しているという報告[174]や，大腿骨近位部骨折では，ほとんどの場合入院が必要となり，最大25％の人が何らかの長期的な介護を必要とし，50％の人が何らかの長期的な運動能

力の低下を余儀なくされるという報告がある[154]。

椎体骨折後も多くの影響がある。脊椎後弯症は，椎体骨折によって背骨が過剰に弯曲し，それによって身長が低下する病態であり，呼吸が障害され，慢性的な疼痛にも悩まされることになる[156]。

このように，骨折は多くの点で骨粗鬆症患者のQOLに深刻な影響を与え，骨粗鬆症を驚くべき国際的な医療問題にしている[175]。

まとめ

多くの高齢者は知らず知らずのうちに骨粗鬆症に罹患し，そのうち脆弱性骨折をきたす。骨折後はQOLが低下するとともにさらなる骨折の連鎖を生じ，死に至る。骨粗鬆症患者の予後を改善するためには骨折の一次性予防，二次性予防の徹底が急務である。

第 1 章文献

1） WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group. WHO technical report series 843. 1994.
2） Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000; 17: 1-45.
3） Kanis JA. Treatment of osteoporotic fracture. Lancet 1984; 323: 27-33.
4） 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 年度改訂版）．日骨代謝会誌 1997; 14: 219-33.
5） 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（2000 年度改訂版）．日骨代謝会誌 2001; 18: 76-82.
6） 日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会．原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）．Osteoporo Jpn 2013; 21: 9-21.
7） Yoshimura N, Iidaka T, Horii C, et al. Trends in osteoporosis prevalence over a 10-year period in Japan: the ROAD study 2005-2015. J Bone Miner Metab 2022; 40: 829-38.
8） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab 2009; 27: 620-8.
9） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the occurrence of musculoskeletal diseases: a 3-year follow-up to the road study. Osteoporos Int 2015; 26: 151-61.
10） 折茂肇，細田裕，白木正孝，他．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.
11） Takusari E, Sakata K, Hashimoto T, et al. Trends in Hip Fracture Incidence in Japan: Estimates Based on Nationwide Hip Fracture Surveys From 1992 to 2017. JBMR Plus 2021; 5: e10428.
12） Tamaki J, Fujimori K, Ikehara S, et al. for the Working Group of Japan Osteoporosis Foundation. Estimates of hip fracture incidence in Japan using the National Health Insurance Claim Database in 2012-2015. Osteoporos Int 2019; 30: 975-83.
13） Orimo H, Yaegashi Y, Hosoi T, et al. Hip fracture incidence in Japan: Estimates of new patients in 2012 and 25-year trends. Osteoporos Int 2016; 27: 1777-84.
14） Shoji A, Gao Z, Arai K, et al. 30-year trends of hip and vertebral fracture incidence in Japan: a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Metab 2022; 40: 327-36.
15） Kawashima T. Epidemiology of the femoral neck fracture in 1985, Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab 1989; 7: 46-54.
16） Arakaki H, Owan I, Kudoh H, et al. Epidemiology of hip fractures in Okinawa, Japan. J Bone Miner Metab 2011; 29: 309-14.
17） Danjoh S, Tamaki T, Kasamatsu T, et al. Incidence of femoral neck fracture in 1988 in Wakayama prefecture. J Bone Miner Metab 1991; 9: 29-32.
18） Dohmae Y, Takahashi H, Kawashima T, et al. Epidemiology of femoral neck fractures in 1989, niigata prefecture, Japan. J Bone Miner Metab 1991; 9: 20-4.
19） Orimo H, Hashimoto T, Yoshimura N, et al. Nationwide incidence survey of femoral neck fracture in Japan, 1992. J Bone Miner Metab 1997; 15: 100-6.
20） Iga T, Dohmae Y, Endo N, et al. Increase in the incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab 1999; 17: 224-31.
21） 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.
22） Morita Y, Endo N, Iga T, et al. The incidence of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1999 in Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab 2002; 20: 311-8.
23） Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. J Bone Miner Metab 2014; 32: 514-23.

24） 折茂肇，坂田清美，厚生労働科学研究長寿科学総合研究事業骨粗鬆症におけるテーラーメイド医療の確立に関する研究班．第四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 号: 25-30.
25） Kamiya K, Kajita E, Tachiki T, et al. Association between hand-grip strength and site-specific risks of major osteoporotic fracture: Results from the Japanese Population-based Osteoporosis Cohort Study. Maturitas 2019; 130: 13-20.
26） Miyasaka D, Endo N, Endo E, et al. Incidence of hip fracture in Niigata, Japan in 2004 and 2010 and the long-term trends from 1985 to 2010. J Bone Miner Metab 2016; 34: 92-8.
27） Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Incidence and outcome of osteoporotic fractures in 2004 in Sado City, Niigata Prefecture, Japan. J Bone Miner Metab 2008; 26: 373-8.
28） Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, et al. Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. Osteoporos Int 2009; 20: 543-8.
29） 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.
30） Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Incidence of osteoporotic fractures in Sado, Japan in 2010. J Bone Miner Metab 2014; 32: 200-5.
31） Tsukutani Y, Hagino H, Ito Y, et al. Epidemiology of fragility fractures in Sakaiminato, Japan: incidence, secular trends, and prognosis. Osteoporos Int 2015; 26: 2249-55.
32） Imai N, Endo N, Shobugawa Y, et al. Incidence of four major types of osteoporotic fragility fractures among elderly individuals in Sado, Japan, in 2015. J Bone Miner Metab 2019; 37: 484-90.
33） Imai N, Endo N, Shobugawa Y, et al. A decrease in the number and incidence of osteoporotic hip fractures among elderly individuals in Niigata, Japan, from 2010 to 2015. J Bone Miner Metab 2018; 36: 573-9.
34） Horii C, Asai Y, Iidaka T, et al. Differences in prevalence and associated factors between mild and severe vertebral fractures in Japanese men and women: the third survey of the ROAD study. J Bone Miner Metab 2019; 37: 844-53.
35） Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8: 1137-48.
36） Horii C, Iidaka T, Muraki S, et al. The cumulative incidence of and risk factors for morphometric severe vertebral fractures in Japanese men and women: the ROAD study third and fourth surveys. Osteoporos Int 2022; 33: 889-99.
37） Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, et al. Factors associated with mortality following hip fracture in Japan. J Bone Miner Metab 2006; 24: 100-4.
38） 堀井千彬，吉村典子．男性骨粗鬆症の実態と内因性ホルモンの影響：地域住民コホート ROAD スタディより．日骨粗鬆症会誌 2022; 8: 430-2.
39） Frost HM. Dynamics of bone remodeling. Bone Biodynamics 1964; 315-33.
40） 須田立雄，小澤英浩，高橋栄明．骨の科学．医歯薬出版; 1985.
41） Parfitt AM. The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. Calcif Tissue Int 1984; 36 Suppl: S37-45.
42） Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. J Cell Biochem 1994; 55: 273-86.
43） Bolamperti S, Villa I, Rubinacci A. Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. Bone Res 2022; 10: 48.
44） NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.
45） Seeman E, Delmas PD. Bone quality — the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 2006; 354: 2250-61.
46） Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005; 115: 3318-25.
47） Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. Lancet 2019; 393: 364-76.
48） Veldurthy V, Wei R, Oz L, et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. Bone Res 2016; 4: 16041.
49） Khosla S, Farr JN, Kirkland JL. Inhibiting Cellular Senescence: A New Therapeutic Paradigm for Age-Related Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 1282-90.
50） Tsourdi E, Anastasilakis AD, Hofbauer LC, et al. Irisin and Bone in Sickness and in Health: A Narrative Review of the Literature. J Clin Med 2022; 11: 6863.
51） Craven BC, Cirnigliaro CM, Carbone LD, et al. The Pathophysiology, Identification and Management of Fracture Risk, Sublesional Osteoporosis and Fracture among Adults with Spinal Cord Injury. J Pers Med 2023; 13: 966.
52） Eastell R, O' Neill TW, Hofbauer LC, et al. Postmenopausal osteoporosis. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16069.
53） 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.
54） Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. Science 2000; 289: 1504-8.
55） Lacey DL, Timms E, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 93: 165-76.
56） Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 3597-602.
57） Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through

RANKL expression. Nat Med 2011; 17: 1231-4.
58) Cawley KM, Bustamante-Gomez NC, Guha AG, et al. Local Production of Osteoprotegerin by Osteoblasts Suppresses Bone Resorption. Cell Rep 2020; 32: 108052.
59) Martin TJ, Udagawa N. Hormonal regulation of osteoclast function. Trends Endocrinol Metab 1998; 9: 6-12.
60) Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, et al. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. Trends Mol Med 2006; 12: 17-25.
61) Negishi-Koga T, Takayanagi H. Bone cell communication factors and Semaphorins. Bonekey Rep 2012; 1: 183.
62) Tang Y, Wu X, Lei W, et al. TGF-β1-induced migration of bone mesenchymal stem cells couples bone resorption with formation. Nat Med 2009; 15: 757-65.
63) Xian L, Wu X, Pang L, et al. Matrix IGF-1 maintains bone mass by activation of mTOR in mesenchymal stem cells. Nat Med 2012; 18: 1095-101.
64) Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. Endocr Rev 2000; 21: 393-411.
65) Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. Science 2000; 289: 1501-4.
66) Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N, et al. Regulation of bone metabolism by Wnt signals. J Biochem 2016; 159: 387-92.
67) Ke HZ, Richards WG, Li X, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. Endocr Rev 2012; 33: 747-83.
68) Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology: an overview of its insights for bone, cartilage and collagenous tissue organs. J Bone Miner Metab 2000; 18: 305-16.
69) Wang L, You X, Zhang L, et al. Mechanical regulation of bone remodeling. Bone Res 2022; 10: 16.
70) Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. Lancet 2022; 399: 1080-92.
71) Zhao C, Irie N, Takada Y, et al. Bidirectional ephrinB2-EphB4 signaling controls bone homeostasis. Cell Metab 2006; 4: 111-21.
72) Hayashi M, Nakashima T, Taniguchi M, et al. Osteoprotection by semaphorin 3A. Nature 2012; 485: 69-74.
73) Negishi-Koga T, Shinohara M, Komatsu N, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of semaphorin 4D. Nat Med 2011; 17: 1473-80.
74) 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.
75) Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet 2011; 377: 1276-87.
76) 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.
77) Iki M, Akiba T, Matsumoto T, et al. JPOS Study Group. Reference database of biochemical markers of bone turnover for the Japanese female population. Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Study. Osteoporos Int 2004; 15: 981-91.
78) 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.
79) Dawson-Hughes B. Calcium throughout the life cycle. In: Weaver CM, Heaney RP, eds. Calcium in Human Health. Human Press Inc. 2006: 371-85.
80) Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, et al. Effect of age on calcium absorption. Lancet 1970; 2: 535-7.
81) Manolagas SC. From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. Endocr Rev 2010; 31: 266-300.
82) Kousteni S. FoxOs: Unifying links between oxidative stress and skeletal homeostasis. Curr Osteoporos Rep 2011; 9: 60-6.
83) 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.
84) 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.
85) 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.
86) Takada J, Beck TJ, Iba K, et al. Structural trends in the aging proximal femur in Japanese postmenopausal women. Bone 2007; 41: 97-102.
87) Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone 2015; 78: 216-24.
88) Wang X, Shen X, Li X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. Bone 2002; 31: 1-7.
89) Saito M, Marumo K, Fujii K, et al. Single-column high-performance liquid chromatographic-fluorescence detection of immature, mature, and senescent cross-links of collagen. Anal Biochem 1997; 253: 26-32.
90) Tang SY, Vashishth D. Non-enzymatic glycation alters microdamage formation in human cancellous bone. Bone 2010; 46: 148-54.
91) 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.
92) Blouin S, Thaler HW, Korninger C, et al. Bone matrix

quality and plasma homocysteine levels. Bone 2009; 44: 959-64.
93) McLean RR, Hannan MT. B vitamins, homocysteine, and bone disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Osteoporos Rep 2007; 5: 112-9.
94) Shiraki M, Urano T, Kuroda T, et al. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. J Bone Miner Metab 2008; 26: 595-602.
95) Yang J, Hu X, Zhang Q, et al. Homocysteine level and risk of fracture: A meta-analysis and systematic review. Bone 2012; 51: 376-82.
96) 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.
97) Takahashi M, Naitou K, Ohishi T, et al. Effect of vitamin K and/or D on undercarboxylated and intact osteocalcin in osteoporotic patients with vertebral or hip fractures. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54: 219-24.
98) Tanaka S, Narusawa K, Onishi H, et al. Lower osteocalcin and osteopontin contents of the femoral head in hip fracture patients than osteoarthritis patients. Osteoporos Int 2011; 22: 587-97.
99) Kida Y, Saito M, Shinohara A, et al. Non-invasive skin autofluorescence, blood and urine assays of the advanced glycation end product (AGE) pentosidine as an indirect indicator of AGE content in human bone. BMC Musculoskelet Disord 2019; 20: 627.
100) Shiraki M, Kuroda T, Tanaka S, et al. Nonenzymatic collagen cross-links induced by glycoxidation (pentosidine) predicts vertebral fractures. J Bone Miner Metab 2008; 26: 93-100.
101) Tanaka S, Kuroda T, Saito M, et al. Urinary pentosidine improves risk classification using fracture risk assessment tools for postmenopausal women. J Bone Miner Res 2011; 26: 2778-84.
102) 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.
103) Schwartz AV, Garnero P, Hillier TA, et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 2380-6.
104) Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis Japan Osteoporosis Society. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). J Bone Miner Metab 2005; 23: 97-104.
105) Mosialou I, Shikhel S, Liu JM, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. Nature 2017; 543: 385-90.
106) Karsenty G. Osteocalcin: A Multifaceted Bone-Derived Hormone. Annu Rev Nutr 2023; 43: 55-71.
107) Niwczyk O, Grymowicz M, Szczęsnowicz A, et al. Bones and Hormones: Interaction between Hormones of the Hypothalamus, Pituitary, Adipose Tissue and Bone. Int J Mol Sci 2023; 24: 6840.
108) Zaidi M, New MI, Blair HC, et al. Actions of pituitary hormones beyond traditional targets. J Endocrinol 2018; 237: R83-98.
109) Takeda S, Karsenty G. Molecular bases of the sympathetic regulation of bone mass. Bone 2008; 42: 837-40.
110) Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003; 115: 151-62.
111) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res 2004; 19: 429-35.
112) Zhou W, Simic P, Zhou IY, et al. Kidney glycolysis serves as a mammalian phosphate sensor that maintains phosphate homeostasis. J Clin Invest 2023; 133: e164610.
113) Takashi Y, Kosako H, Sawatsubashi S, et al. Activation of unliganded FGF receptor by extracellular phosphate potentiates proteolytic protection of FGF23 by its O-glycosylation. Proc Natl Acad Sci U S A 2019; 116: 11418-27.
114) Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass. Cell 2006; 125: 247-60.
115) Zhu LL, Blair H, Cao J, et al. Blocking antibody to the β-subunit of FSH prevents bone loss by inhibiting bone resorption and stimulating bone synthesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2012; 109: 14574-9.
116) Gera S, Kuo TC, Gumerova AA, et al. FSH-blocking therapeutic for osteoporosis. Elife 2022; 11: e78022.
117) Kanazawa I, Inaba M, Inoue D, et al. Executive summary of clinical practice guide on fracture risk in lifestyle diseases. J Bone Miner Metab 2020; 38: 746-58.
118) Notsu M, Yamauchi M, Yamamoto M, et al. Primary Aldosteronism as a Risk Factor for Vertebral Fracture. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1237-43.
119) Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of Cachexia in Chronic Disease States. Am J Med Sci 2015; 350: 250-6.
120) 厚生労働省. 2022（令和4）年　国民生活基礎調査の概況：Ⅳ介護の状況. https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/index.html
121) Nakamura K. A "super-aged" society and the "locomotive syndrome" J Orthop Sci 2008; 13: 1-2.
122) 日本整形外科学会，日本運動器科学会 監修. ロコモティブシンドローム診療ガイド2021. 文光堂; 2021.
123) 内閣府. 令和5年版高齢社会白書（全体版）：第1章 高齢化の状況. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2023/zenbun/05pdf_index.html
124) 厚生労働省. 令和4年度介護保険事業状況報告（年報）. https://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/osirase/jigyo/22/index.html
125) Yoshimura N, Muraki S, Iidaka T, et al. Prevalence and

co-existence of locomotive syndrome, sarcopenia, and frailty: the third survey of Research on Osteoarthritis/Osteoporosis Against Disability (ROAD) study. J Bone Miner Metab 2019; 37: 1058-66.
126） Yoshimura N, Iidaka T, Horii C, et al. Epidemiology of locomotive syndrome using updated clinical decision limits: 6-year follow-ups of the ROAD study. J Bone Miner Metab 2022; 40: 623-35.
127） Aoki K, Sakuma M, Endo N. The impact of exercise and vitamin D supplementation on physical function in community-dwelling elderly individuals: A randomized trial. J Orthop Sci 2018; 23: 682-7.
128） 新井智之，藤田博暁，丸谷康平，他．自治体介護予防事業としてのロコモコールプログラムの運動機能改善効果と 6 ヵ月後の検証．日骨粗鬆症会誌 2018; 4: 531-40.
129） Fujita N, Michikawa T, Miyamoto A, et al. Lumbar spinal surgery improves locomotive syndrome in elderly patients with lumbar spinal canal stenosis: A multicenter prospective study. J Orthop Sci 2020; 25: 213-8.
130） Kato S, Demura S, Kabata T, et al. Evaluation of locomotive syndrome in patients receiving surgical treatment for degenerative musculoskeletal diseases: A multicentre prospective study using the new criteria. Mod Rheumatol 2022; 32: 822-9.
131） Miyazaki S, Tsuruta K, Yoshinaga S, et al. Effect of total hip arthroplasty on improving locomotive syndrome in hip disease patients: A prospective cohort study focused on total clinical decision limits stage 3. J Orthop Sci 2022; 27: 408-13.
132） Shigematsu H, Wada M, Miyata S, et al. Can the loco-check be used as a self-check tool for evaluating fall risk among older subjects? A prospective study. J Orthop Sci 2021; 26: 891-5.
133） Iida H, Seki T, Takegami Y, et al. Association between locomotive syndrome and fall risk in the elderly individuals in Japan: The Yakumo study. J Orthop Sci 2024; 29: 327-33.
134） Asahi R, Nakamura Y, Koike Y, et al. Does locomotive syndrome severity predict future fragility fractures in community-dwelling women with osteoporosis? Mod Rheumatol 2023; 33: 1036-43.
135） 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.
136） Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; 39: 412-23.
137） Chen LK, Liu LK, Woo J, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 95-101.
138） Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-56.
139） Rosenberg IH. Summary comments. Am J Clin Nutr 1989; 50: 1231-3.
140） 日本老年医学会．フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント．https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
141） Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc 2020; 21: 300-7.
142） 厚生労働省．第 34 回保険者による健診・保健指導等に関する検討会：高齢者の保健事業について．https://www.mhlw.go.jp/content/12401000/000494444.pdf
143） Yakabe M, Shibasaki K, Hosoi T, et al. Validation of the questionnaire for medical checkup of old-old (QMCOO) score cutoff to diagnose frailty. BMC Geriatr 2023; 23: 157.
144） Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). Age Ageing 2014; 43: 748-59.
145） Cederholm T, Cruz-Jentoft AJ, Maggi S. Sarcopenia and fragility fractures. Eur J Phys Rehabil Med 2013; 49: 111-7.
146） Verschueren S, Gielen E, O' Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men. Osteoporos Int 2013; 24: 87-98.
147） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. Osteoporos Int 2017; 28: 189-99.
148） Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y, et al. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. J Bone Miner Metab 2013; 31: 556-61.
149） Oliveira A, Vaz C. The role of sarcopenia in the risk of osteoporotic hip fracture. Clin Rheumatol 2015; 34: 1673-80.
150） Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: the study of osteoporotic fractures. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62: 744-51.
151） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. Osteoporos Int 2018; 29: 2181-90.
152） International Osteoporosis Foundation. Epidemiology of osteoporosis and fragility fractures. https://www.osteoporosis.foundation/facts-statistics/epidemiology-of-osteoporosis-and-fragility-fractures
153） Friedman SM, Mendelson DA. Epidemiology of fragility fractures. Clin Geriatr Med 2014; 30: 175-81.
154） Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2021; 28:

973-97.
155） Jeremiah MP, Unwin BK, Greenawald MH, et al. Diagnosis and Management of Osteoporosis. Am Fam Physician 2015; 92: 261-8.
156） Sheik Ali A. Osteoporosis: A Narrative Review. Cureus 2023; 15: e43031.
157） Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2018; 319: 2521-31.
158） Ahlborg HG, Rosengren BE, Järvinen TL, et al. Prevalence of osteoporosis and incidence of hip fracture in women - secular trends over 30 years. BMC Musculoskelet Disord 2010; 11: 48.
159） Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. BMC Geriatr 2016; 16: 158.
160） LeBlanc ES, Hillier TA, Pedula KL, et al. Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. Arch Intern Med 2011; 171: 1831-7.
161） Penrod JD, Litke A, Hawkes WG, et al. The association of race, gender, and comorbidity with mortality and function after hip fracture. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008; 63: 867-72.
162） Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, et al. Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. BMJ 1995; 310: 904-8.
163） Sing CW, Lin TC, Bartholomew S, et al. Global Epidemiology of Hip Fractures: Secular Trends in Incidence Rate, Post-Fracture Treatment, and All-Cause Mortality. J Bone Miner Res 2023; 38: 1064-75.
164） Tsuboi M, Hasegawa Y, Suzuki S, et al. Mortality and mobility after hip fracture in Japan: A ten-year follow-up. J Bone Joint Surg Br 2007; 89: 461-6.
165） Chen JL, Tai TW, Chou CY, et al. Incidence of different types of subsequent fractures and related mortality in Taiwan. Arch Osteoporos 2022; 17: 55.
166） Fukushima T, Sudo A, Uchida A. Bilateral hip fractures. J Orthop Sci 2006; 11: 435-8.
167） Son HJ, Park SJ, Kim JK, et al. Mortality risk after the first occurrence of osteoporotic vertebral compression fractures in the general population: A nationwide cohort study. PLoS One 2023; 18: e0291561.
168） Tai TW, Tsai YL, Shih CA, et al. Refracture risk and all-cause mortality after vertebral fragility fractures: Anti-osteoporotic medications matter. J Formos Med Assoc 2023; 122 Suppl: S65-73.
169） Choi HG, Lee JK, Sim S, et al. Mortality and Cause of Death in Patients With Vertebral Fractures: A Longitudinal Follow-Up Study Using a National Sample Cohort. Spine (Phila Pa 1976) 2020; 45: E280-7.
170） Ikeda Y, Sudo A, Yamada T, et al. Mortality after vertebral fractures in a Japanese population. J Orthop Surg (Hong Kong) 2010; 18: 148-52.
171） Masaryková L, Fulmeková M, Lehocká Ľ, et al. The quality of life of patients suffering from the osteoporosis. [in Czech] Ceska Slov Farm 2015; 64: 72-8.
172） Wilson S, Sharp CA, Davie MW. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. Osteoporos Int 2012; 23: 2749-68.
173） Gao S, Zhao Y. Quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Qual Life Res 2023; 32: 1551-65.
174） Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. Eur J Rheumatol 2017; 4: 46-56.
175） Avioli LV. Significance of osteoporosis: a growing international health care problem. Calcif Tissue Int 1991; 49 Suppl: S5-7.

第2章 骨粗鬆症の診断とリスク評価

A. 総　論

a. 診断手順

骨粗鬆症診断の進め方

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2-1**)に従って，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，次いで⑤骨評価(脊椎X線撮影および骨密度測定)後，⑥鑑別診断，⑦原発性骨粗鬆症の診断基準(**第2章D. 診断基準，図2-10**参照)を適用して確定する[1,2]。

医療面接では，①続発性骨粗鬆症や低骨量をきたす他の疾患(**図2-2**)[3]の有無とその既往，②使用薬物，③骨粗鬆症性骨折の臨床的危険因子(**表2-1**)[4]の有無，④生活習慣(カルシウム摂取状況，運動・日常の活動性，喫煙の有無，飲酒習慣など)，⑤家族歴(特に骨粗鬆症と骨折)，⑥女性では閉経(年齢，自然か人工か)などについて聴取する。

身体診察で注意すべきことは，①身長(椎体骨折による身長低下を反映)，体重の計測，BMIの算出，②脊柱変形(椎体骨折を反映)の有無，③腰背痛(**表2-2**)[5]の有無などである。

画像診断については，原発性骨粗鬆症の診断基準[1,2]にも記載されているように，形態椎体骨折のうち，3分の2は無症候性であることに留意するとともに，鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが望ましい。

骨代謝マーカーについては，**第4章F. b. 骨代謝マーカー**の項を参照。骨評価については，**第2章B. 骨評価**の項を参照。

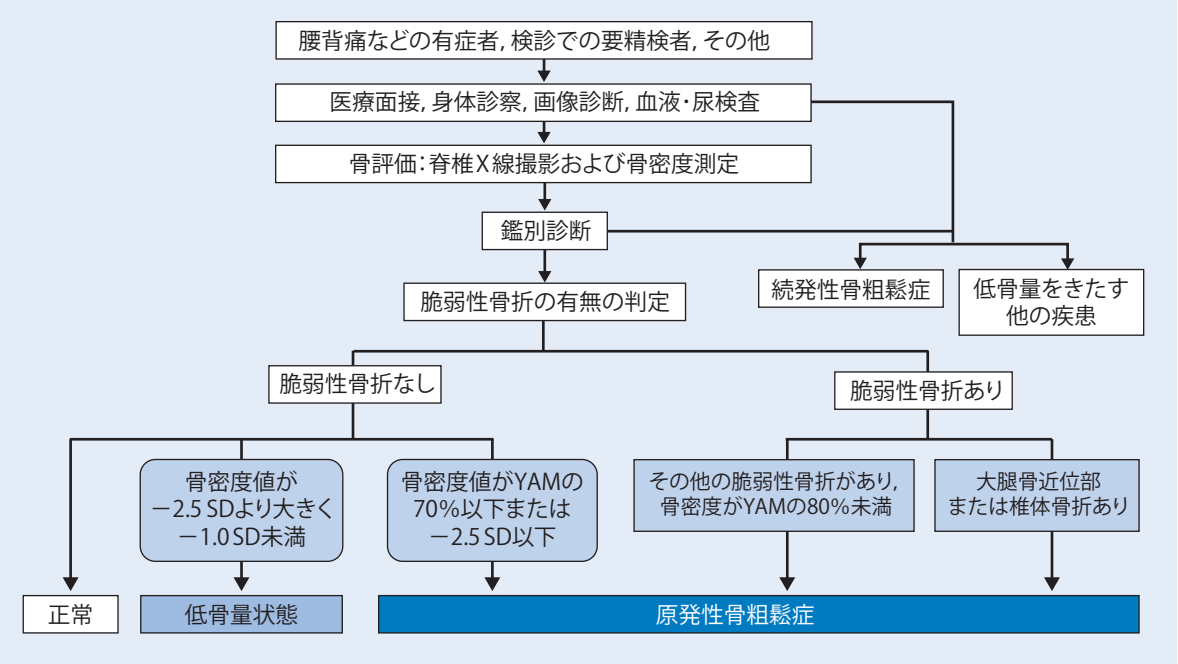


図2-1　原発性骨粗鬆症の診断手順

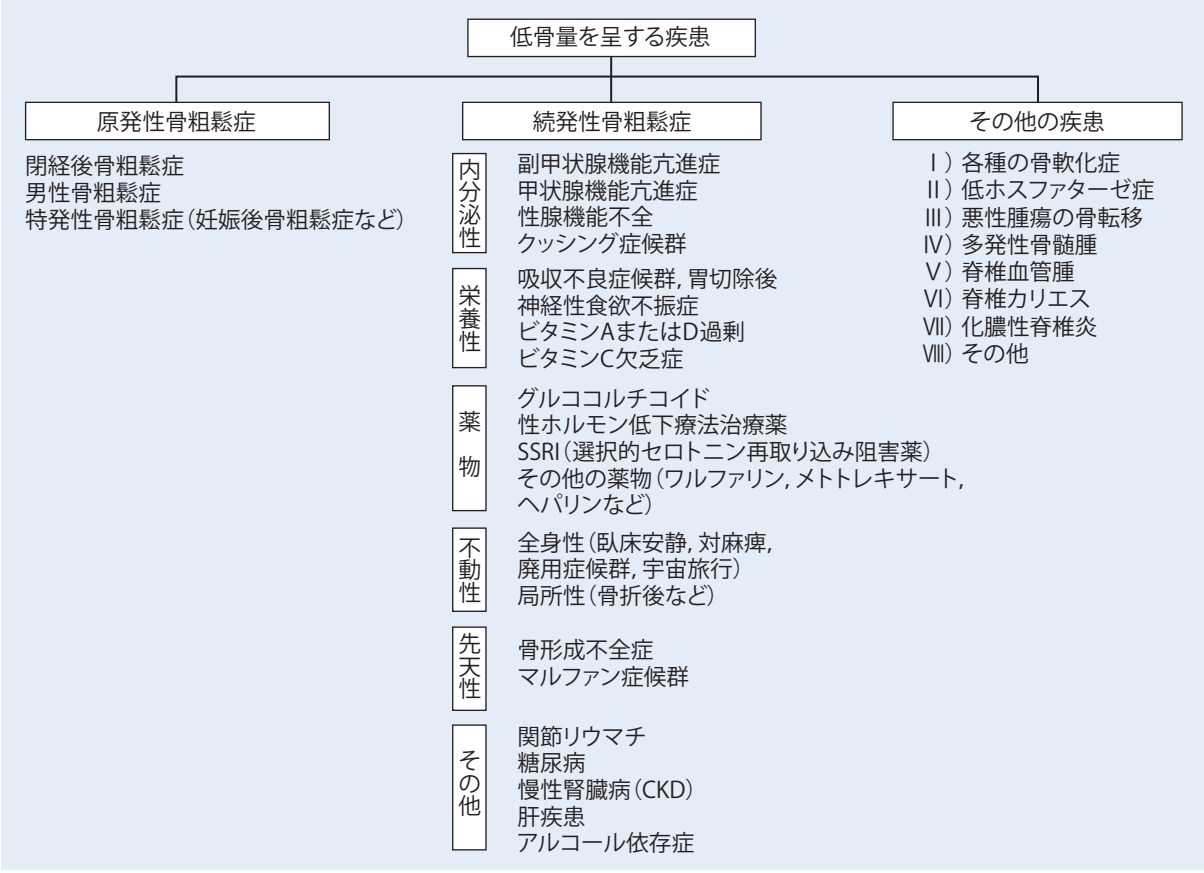


図2-2　低骨量を呈する疾患（文献3より引用改変）

鑑別診断が必要な疾患

原発性骨粗鬆症と鑑別診断が必要な疾患として，①続発性骨粗鬆症を含む低骨量を呈する疾患（**図2-2**），②腰背痛をきたす疾患（**表2-2**）や，③椎体骨折をきたす疾患（**表2-3**）[6]があげられる。

まとめ

原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）[1,2]では，脆弱性骨折の有無と骨密度により診断することが示されている。ほとんどの脆弱性骨折の既往は病歴の聴取で確認できるが，椎体骨折については無症候性の骨折が存在することから単純X線像の確認が必要である。また，続発性骨粗鬆症には骨密度低下に比して骨折リスクの増大が強く認められるものがあり，注意を要する。

表2-1　骨粗鬆症性骨折の臨床的危険因子
（文献4より作成）

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

表2-2　腰背痛をきたす疾患（文献5より作成）

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

表2-3　骨粗鬆症性椎体骨折と鑑別が必要な疾患
（文献6より引用改変）

ショイエルマン病	陳旧性外傷
側弯症	腫瘍
椎体奇形	代謝性骨疾患
シュモール結節	その他

© 2004 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. Reproduced with permission from Springer Nature.

b．臨床像

骨粗鬆症による骨折

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，軽微な外力で生じる骨折であり，脆弱性骨折と表現される。軽微な外力とは立った姿勢からの転倒か，それ以下の外力を指す。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，骨盤，下腿骨などの部位で生じやすい。

臨床的骨折危険因子を用いて骨折絶対リスクを推計するFRAX®では，大腿骨近位部骨折と主要骨粗鬆症性骨折（major osteoporotic fracture）の10年間の発生確率が算出できる[4]。その際，FRAX®では大腿骨近位部骨折，上腕骨近位部骨折，橈骨遠位端骨折，臨床椎体骨折を主要骨粗鬆症性骨折としている。臨床骨折とは腰背部痛などの明らかな症状があり，X線像により骨折（椎体変形）が確認されたものを指す。一方，臨床症状の有無とは無関係にX線像で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3分の1にすぎない[7]。

非椎体骨折とADLの障害，生命予後との関係

非椎体骨折のうち，特に大腿骨近位部骨折は受傷の瞬間から歩行障害が生じるために，さまざまなADLに障害をきたし，寝たきりに結びつき，生命予後を悪化させる（**図 2-3**）。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では，骨折前にADLがほぼ自立（交通機関などを利用して外出する，または隣近所へ外出する）していた症例は50.9％であったが，骨折1年後には26.8％にまで低下していた[8]。さらに，大腿骨近位部骨折者の10％が骨折後1年で死亡していた[8]。

従来，大腿骨近位部骨折と椎体骨折は生命予後に悪影響を与える骨折とされてきた。しかし，最近の海外での大規模研究によれば，大腿骨近位部骨折と椎体骨折のほかに，骨盤，上腕骨，鎖骨，肋骨，脛骨・腓骨近位部，肘，前腕遠位部の骨折後にも，死亡リスクが男女ともに有意に上昇しており，足関節骨折では男性のみで死亡リスクが有意に上昇していた[9]。一方，手，手指，足部，足趾の骨折では死亡リスクが上昇していなかった[9]。

椎体骨折・脊柱変形とQOL低下の関係

骨粗鬆症による骨折のなかで最も頻度が高いのは椎体骨折である。椎体骨折の多くは保存的に治療され，そのほとんどが楔状椎，扁平椎，魚椎などの変形を残したまま治癒する。これらの椎体変形は，基本的には椎骨の前方部分が短縮した変形となるため，重度の椎体変形が生じたり，多椎体に変形が生じた場合には，脊柱の後弯が増強する。既存椎体骨折数と骨折の重症度は，ともに新規椎体骨折のリスクを上昇させる[10, 11]。これには，重症患者は低骨密度であるために骨折しやすいということのほかに，既存椎体骨折により脊柱の後弯が増強することで，他の椎体への応力が増加するという力学的な負荷も関与していると考えられる。

脊柱の後弯が増強すると，慢性の腰背部痛が生じ，身体運動機能が低下し，易転倒性が増大する（**図 2-3**）。脊柱後弯の増強に伴い体幹のバランス障害が生じると転倒しやすくなるが，特に胸椎よりも腰椎の後弯が増強した場合のほうが，脊柱が前方に傾きやすいために転倒しやすくなる[12]。また，脊柱後弯の増強によって肺が圧迫されると呼吸器障害が生じる可能性が高まるが，腹部が圧迫されれば胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease: GERD）などの消化器症状が生じやすくなる。胃食道逆流症に関しては，腰椎の骨折数と腰椎後弯角の増大が危険因子と考えられる[13]。一方，椎体骨折により胸椎の後弯が増強すると，椎体骨折がない場合よりも安静時のエネルギー消費量が有意に大きくなり，しかも歩行時のエネルギー消費量は胸椎後弯角と有意な正の相関を示すという報告がある[14]。

さまざまな症状や障害の総和は，最終的にはQOLの低下につながるため，脊柱後弯が増強した骨粗鬆症患者ではQOLが低下する。しかし，脊柱後弯の治療によりQOLがどこまで改善するかを示した研究は少ない。脊柱後弯変形に対する

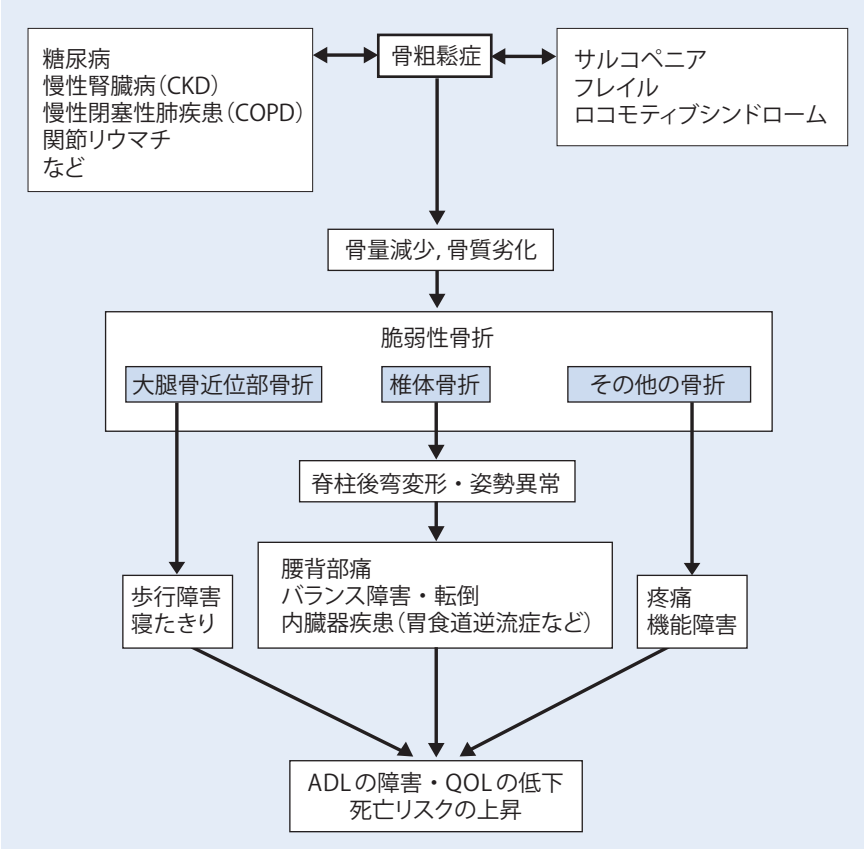


図2-3　骨粗鬆症の臨床像

矯正手術を受けた骨粗鬆症患者のQOLは術後に改善したが，椎体骨折がなく正常姿勢と推定される骨粗鬆症患者のレベルには達しなかったという報告がある[15]。

骨粗鬆症に合併しやすい疾患

骨粗鬆症に合併しやすい疾患として，骨代謝に影響を及ぼす可能性が高い生活習慣病には注意が必要である[16]。明らかに骨折リスクの上昇に関連があるとされている疾患は，糖尿病[17]，CKD[18]，COPD[19]である（**図2-3**）。ほかに，肥満症，メタボリックシンドローム，脂質異常症，高血圧症，動脈硬化症，睡眠障害なども骨折リスクの上昇と関連があると考えられている[16]。

糖尿病が骨代謝に悪影響を与え，骨折リスクを上昇させることは，多くの研究で報告されている[20, 21]。CKDに伴う骨粗鬆症では，二次性副甲状腺機能亢進症による皮質骨の多孔化と皮質骨幅の減少が骨脆弱性の主因と考えられる[22]。COPDでは，骨生検において海綿骨量の減少，骨梁連結性の低下，皮質骨の多孔化などが観察されている[23]。また，生活習慣病以外の疾患では，関節リウマチに伴う骨粗鬆症の研究が数多く報告されている[24]。

骨粗鬆症は，代謝性骨疾患であるとともに，身体運動機能の低下をきたす運動器疾患でもある。サルコペニア，フレイル，ロコモティブシンドロームは，いずれも身体運動機能の低下をきたす状態であり，易転倒性の原因でもあるため，脆弱性骨折とは強い関連がある。特に骨粗鬆症とサルコペニアは互いに合併しやすいことが明らかとなっており，このことを示す研究はわが国からも報告されている[25]。骨と骨格筋からは，それぞれさまざまなオステオカインやマイオカインが分泌されているが，ある種のオステオカインは骨格筋にも作用し，マイオカインは骨にも作用する[26]。すなわち，骨と骨格筋にはこれらの分泌因子を通じたクロストークがみられるため，加齢によって骨が脆くなれば骨格筋も弱くなりやすく，骨格筋が弱くなれば骨も脆くなりやすい。骨粗鬆症とサルコペニアの合併例はオステオサルコペニアとよばれる。

まとめ

大腿骨近位部骨折と椎体骨折をはじめとする骨粗鬆症による骨折は，さまざまなADLの障害とQOLの低下を引き起こし，死亡リスクを増大させる。生活習慣病など，骨粗鬆症に合併しやすい疾患も念頭に置いた骨粗鬆症診療が必要である。

c．医療面接

骨粗鬆症の診断における医療面接の重要性

医療面接は骨粗鬆症の診療において必須である。自己記入式の面接票などを利用して行う。高齢者は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，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。患者の理解が乏しいときは家族や介助者の助けを借りて実施する。

医療面接で質問すべき項目

医療面接では，エビデンスが明らかになっている危険因子や骨粗鬆症と鑑別すべき疾患の情報を聴取することが基本である。FRAX®において，骨密度とは独立した因子であること，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 2-4**）[27]。これらを聴取すると臨床情報からFRAX® の将来 10 年間の骨折発生確率（%）も求めることができる。FRAX® では骨密度の値を入力することでより正確な骨折発生確率を求めることができる（**第 2 章E. 骨折の臨床的危険因子とFRAX®参照**）。

FRAX®にはツールとしての簡便性を合わせもつため，聴取する項目が限られるという課題がある。2025 年現在，正確性の向上を目的にFRAX®のアップデートが進行中で，危険因子の追加が検討されている（**表 2-5**）[28]。医療面接のみでは入手できない項目もあり，聴取する項目は十分に吟味する必要がある。

骨粗鬆症性骨折の家族歴の意義と聴取の仕方

骨粗鬆症は多くの要因が関係して発症する多因子疾患であるが，特に骨密度は双子の研究などから遺伝率が高いことが知られている[29]。母娘間の骨密度に関する遺伝性（heritability）はおよそ 70 %と考えられる[30]。そのため骨粗鬆症性骨折のリスクにも家族性を認め，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，

表 2-4　FRAX®に用いられる危険因子（文献 27 より作成）

年齢
性
体重，身長
既存骨折
両親の大腿骨近位部骨折歴
現在の喫煙
グルココルチコイドの使用
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 ～ 10 g) 以上]
大腿骨近位部骨密度

表 2-5　FRAX®のアップデートのために追加が検討されている危険因子（文献 28 より引用）

閉経年齢	薬剤の使用
既存骨折の部位，数，経過期間	・アンドロゲン抑制療法
形態椎体骨折グレード	・アロマターゼ阻害薬
海綿骨スコア（TBS）	老人保健施設入所
2 型糖尿病	転倒の既往
慢性腎臓病（CKD）	身体的評価
慢性閉塞性肺疾患（COPD）	・椅子立ち上がりテスト
直近 6 ヵ月の脳卒中	・歩行速度
パーキンソン病	・握力
てんかんまたは抗てんかん薬	・筋量
がん	・Timed Up & Go Test

© 2022 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. Reproduced with permission from Springer Nature.

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倍に上昇する[31]。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。

運動習慣の意義と聴取の仕方

運動療法は骨密度を維持・改善させる効果と，転倒リスクを軽減させる効果などが期待できる。運動負荷は骨にメカニカルストレスを与えることにより骨強度を増大させることから，より大きいメカニカルストレスを加える運動が提唱され，骨密度の上昇効果が報告されている[32]。逆に運動強度は低いものの，継続性に優れるウォーキングでも骨密度を維持させる効果がある[33]。また，メカニカルストレスを負荷する方法として提唱された開眼片脚起立訓練は，転倒リスクの軽減にも有効である[34,35]。

食生活の意義と聴取の仕方

医療面接で食事の摂取状況を評価するには，1日の食事回数，欠食の頻度，主食・主菜・副菜の有無を確認して評価の一助とする。

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り，カルシウム自己チェック表（**付表3**）やビタミンKチェック表（**付表4**）を併用すると評価の精度が高まる[36]。このほかにビタミンCやホモシステイン濃度を制御するビタミンB群（B_6，B_{12}，葉酸），マグネシウムなどの微量元素の摂取量も骨折リスクと関連している。最近はこれらの栄養素を薬物あるいはサプリメントから摂取していることも多いので，医療面接においてはサプリメントなども含めて聴取する必要がある。

喫煙と過度のアルコール摂取の影響と聴取の仕方

喫煙と過度の飲酒はどちらも骨粗鬆症の危険因子である。喫煙には抗エストロゲン作用と腸管でのカルシウム吸収抑制作用，尿中への排泄促進作用があり，現在の喫煙者の大腿骨近位部骨折のリスクは非喫煙者に比して，男性で1.63倍，女性で1.30倍とされている[37]。

またアルコールは適量であれば血行改善や食欲増進につながるが，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。アルコール性肝障害を伴う状態では，ビタミンDの代謝障害や低栄養が骨折リスクを上昇させる。1日3単位（1単位：エタノール8～10 gとして）以上のアルコール摂取は骨粗鬆症性骨折のリスクを1.38倍，大腿骨近位部骨折のリスクを1.68倍に高め，このリスクはアルコールの摂取量に依存して上昇する[38]。

生活習慣病の既往歴の意義と聴取の仕方

1型糖尿病，甲状腺機能亢進症，原発性副甲状腺機能亢進症，クッシング症候群，性腺機能低下症，関節リウマチなどは代表的な続発性骨粗鬆症の原因疾患である。生活習慣病でも骨折リスクが上昇する。2型糖尿病では骨密度は保たれるにもかかわらず大腿骨近位部骨折リスクは1.38倍と上昇し[39]，CKDでは骨折リスクの上昇には骨代謝回転の過剰抑制や線維性骨炎などの骨形態の変化，酸化ストレスの増大による骨コラーゲンのAGE化が関係している[40]。また，COPDでは，骨密度の評価で骨粗鬆症と診断されたのは23.6％であったのに対し，実際の椎体骨折は36.5％に認められ，骨質劣化の影響が大きい[41]。

まとめ

医療面接を事前に行うことにより診療の精度を高め，効率化を図ることができ，得られた情報は治療法の選択にも有用となる。運動習慣に関しては，運動の種類と強さ，頻度を聴取することが重要である。また，ちょっとした身体活動を運動と捉えたり，かなりの負荷がかかる動作でなければ運動と解釈しないなど，個々人で運動の概念が異なることにも注意する。続発性骨粗鬆症や生活習慣病に関しては詳細な検査が必要で，医療面接のみで解釈することは難しいが，既往や治療歴など入手可能な情報は医療面接で聴取する。

d．身体所見

Q 体重が軽い人は骨密度が低いか

EPIDOS研究に参加した既存骨折のない 75 歳以上の女性（平均年齢 80 歳，骨粗鬆症有病率 50 %）を対象にした研究では，体重が 66 kg以上の群と比較して体重が 59 kg未満，52.5 kg未満では低骨密度（大腿骨近位部骨密度Tスコア≦−3.5）のオッズ比がそれぞれ 5.7 倍，15.8 倍と報告している[42]。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[43]。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[44]。

Fujiwara らは日本人の閉経後女性でFOSTA（現OSTA）を用いて骨粗鬆症の有病率を検討し，FOSTA =［体重（kg）− 年齢（歳）］× 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[45]。Waugh らは 40 ～ 60 歳の女性で，他の危険因子がないという前提で，骨密度検査が必要な対象を体重 70 kg未満に限定できると報告している[46]。Morin らは 70 kg未満，BMI 26 kg/m^{2}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[47]。Lloyd らは 50 歳以上の米国在住者を対象にした調査（NHANES）では年齢，性，人種に関連なくBMIが 1 kg/m^{2}上昇するごとに大腿骨近位部骨密度が 0.0082 g/cm^{2}上昇すること（p＜ 0.001）を報告している[48]。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。

Q 身長が低下した人は椎体骨折を有するか

FIT研究に参加した 1 万 3,732 例を対象にした研究では，25 歳のときからの身長短縮が 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[49]。

EPIDOS研究に参加した既存骨折のない 75 歳以上の女性 4,638 例（平均年齢 80 歳，骨粗鬆症有病率 50 %）を対象とした研究で，3 cm以上の身長低下と低骨密度（大腿骨近位部骨密度Tスコア≦−3.5）の関連性は認められなかった[42]。リセドロネート臨床試験のプラセボ群 985 例における閉経後 3 年の身長低下と椎体骨折発生のリスクの関係は，身長低下が 2 cm以上あると椎体骨折のリスクが 13.5 倍，4 cm以上では 20.6 倍になると報告している[50]。

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[51]。Siminoski 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[52]。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[53]。北米閉経学会の Position Statement では骨粗鬆症の臨床サインとして，最も身長の高かったときに比べて 1.5 インチ（3.8 cm）の身長低下をあげている[54]（**表 2-6**）。

表 2-6　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
42	2000	3 cm	骨密度との関連なし
51	2010	3 cm	椎体骨折リスク 1.49 倍
53	1996	2.1 cm	骨折群と非骨折群の比較
54	1998	3.8 cm	骨粗鬆症の臨床サイン
50	2005	2 cm	椎体骨折リスク 13.5 倍
50	2005	4 cm	椎体骨折リスク 20.6 倍

Q 脊柱変形があれば骨粗鬆症と診断できるか

脊柱変形のみでは骨粗鬆症とは診断できない。Ettingerらは65歳以上の610例の女性を対象に脊柱変形の程度を測定し，骨密度との関連を検討した。最も高度な脊柱変形を示した上位10％の女性では骨密度が低下していた[55]。一方，脊柱変形がありながら椎体骨折がない場合もあることが報告されている。その報告では，脊柱変形のある女性は椎体骨折の有無にかかわらずQOLが低下していることを指摘している[56]。

簡易な脊柱変形の診断法

① 壁―後頭間距離（図2-4 a）

患者を壁際に直立させた際，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[57]。

② 肋骨―骨盤間距離（図2-4 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[57]。

Q 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本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本未満では32％と高く，感度は27％，特異度は92％であったと報告している[58]。一方，1,365例の白人の閉経後女性（平均年齢53歳，骨粗鬆症有病率33％）を対象とした研究では，歯数22本をカットオフ値として低骨密度との関連を検討し，感度は30％，特異度70％で関連性が低かったと報告している[59]。

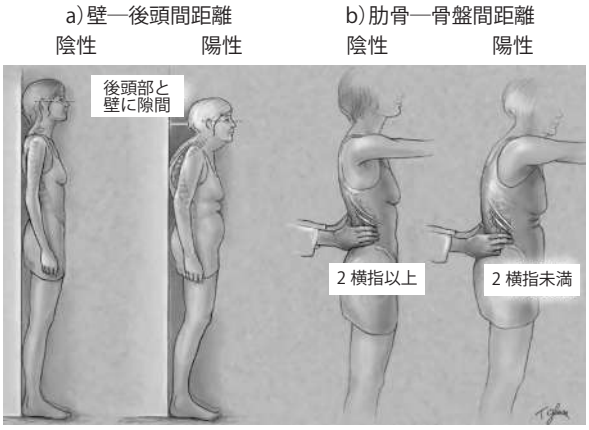


図2-4　脊柱変形の評価法（文献57より引用）

Reproduced with permission from JAMA 2004: 292; 2890-900.
© 2004 American Medical Association.

Q 転びやすさをどう評価するか

EPIDOS研究では大腿骨近位部骨折の発生に関連する転倒危険因子として，①歩行速度が遅い，②継ぎ足歩行ができない，③視力低下，④下腿周径が細いことをあげている。これらの危険因子および低骨密度がある場合を，いずれもない場合と比較すると，大腿骨近位部骨折の発生率が5/1000から29/1000へと5倍以上になる[60]。Okumiyaらは75歳以上の高齢者を5年間調査してTimed Up & Go Test（TUG）（3 m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[61]。Kristensenらは大腿骨近位部骨折患者が，急性期病院を退院するときにTUG（3 m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[62]。

まとめ

臨床医が個々の患者を診察して得られる理学所見は，検査を行う前に骨粗鬆症を疑うための貴重な判断材料を提供している。身長や体重などの身体計測はまった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。

B. 骨評価

a．DXA

Q 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[63]。
② 65 歳以上の女性[64]，危険因子を有する 65 歳未満の閉経後から周閉経期の女性においては，骨折リスク評価のための骨密度測定は有効である[63]。
③ 70 歳以上の男性[65]，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[63]。
⑤ 低骨密度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。

①から⑤に該当しない若年者でも骨粗鬆症の危険因子を有する場合には，その後の生活習慣などの改善のために骨密度測定を勧める。

Q どの部位の測定が診断に有用か

骨粗鬆症診断には，DXAを用いて，腰椎と大腿骨近位部の両者を測定することが望ましい[66]。腰椎DXAでは前後方向L1 ～ L4 または，L2 ～ L4 を計測し，側方向測定は診断に使用しない[66]。大腿骨近位部DXAでは，頚部，転子部，全大腿骨近位部（頚部，転子部，骨幹部の 3 領域）を測定する。女性，男性ともに大腿骨近位部と腰椎の骨密度を用いる。

高齢者において脊柱変形[67]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を用いる。これらの測定が困難である場合や副甲状腺機能亢進症では，前腕骨の骨密度を参考にする。前腕骨測定には非利き腕を用い，骨折既往があれば反対側で計測する。

測定値の適用基準

1）腰椎 DXA

通常L1～L4 またはL2～L4 の平均値を用いる。ただし局所的な変化（硬化性変化など）やアーティファクトのある椎体は除き，それ以外の椎体の平均骨密度値とそのYAMに基づき評価する。1 椎体しか評価できない場合はデータとして採用しない。隣接椎体と比べて 1.0SD以上の差がある場合はデータとして採用しない。また椎体ごとの数値は用いない。

2）大腿骨近位部 DXA（図 2-5）

全大腿骨近位部と頚部の骨密度のうちYAMに対するパーセンテージが低値のほうを採用する。ウォード三角部骨密度は診断に使用しない[66]。左右いずれの測定でもよい。左右両側を測定した

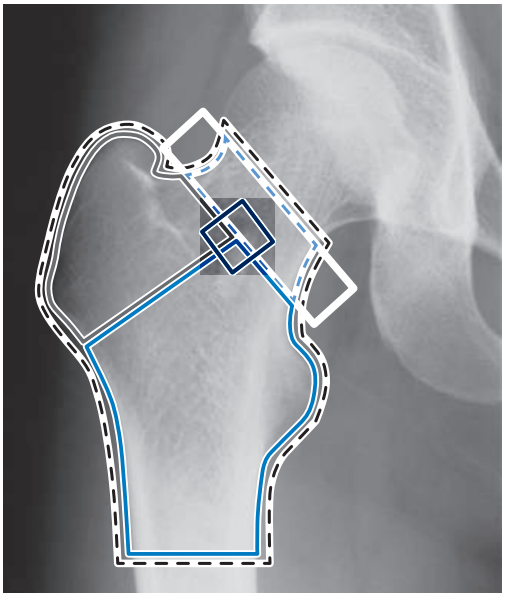


図 2-5　DXAによる大腿骨近位部骨評価の領域

場合は低値側の値を診断に用いる[68]。モニタリングには両側平均骨密度を用いることが可能で，全大腿骨近位部が望ましい。

3）年齢と適用基準

① 閉経後女性と50歳以上の男性は，YAMとの比較で評価する。

② 閉経前女性と50歳未満の男性は，YAMとの比較ではなくZスコア（同年齢比較SD）で評価するのがよい。Zスコアが−2.0以下であれば年齢相当値から外れていると理解する。

精度管理

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

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

① システムキャリブレーションとは別に，DXA装置付属のファントムを用いて定期的に（少なくとも1週間に1回）施行する。

② 結果をプロットし総括する。

再現性のよい測定には上記のような精度管理に加えて，同一条件でのデータ収集，患者のポジショニングの再現性，解析領域の再現性が重要である。施設内の，検者ごとの測定精度を把握していることが望ましい[69]。

骨折リスクの評価におけるDXAの有用性

低骨密度と新規骨折発生との相関[70]，および既存骨折の有無と新規骨折発生との相関[71]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[72,73]。骨密度が若年成人値の1 SD低下すると（10～12％低下に相当），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[74,75]。躯幹骨DXAが高リスク症例の検出に最も役立つ[76-78]。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1 SD低下で椎体骨折リスクは2.3倍，大腿骨近位部骨密度1 SD低下で大腿骨近位部骨折リスクは2.6倍になる[75]。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[72,74,79]，大腿骨近位部骨密度1 SD低下は，あらゆる部位の骨折リスクが1.6倍増加することを意味する[75]。

DXAの応用方法

TBS[80]は，前後方向の腰椎DXA画像の生データ（密度の濃淡画像）から求めた指標で骨微細構造を反映し，骨密度とは独立して骨粗鬆性骨折の発生を予測する[81]。骨密度とは異なり腰椎の退行性変化や陳旧性骨折の影響が少なく，腰椎の術後や扁平椎などの高度の変形椎体以外は除外せずに，L1～L4の平均値を用いる[81]。TBSをFRAX®に組み合わせることによってFRAX®の骨折予測能が向上する[81]。TBSのみで骨粗鬆症治療開始の決定を行うことは推奨されないが，BMDと組み合わせた判定が有用である[81]。薬物治療による変化も報告されているが，実臨床での有用性についてはまだ確立していない。

大腿骨骨密度のDXAデータを利用して，体積骨密度の推定（3D-Shaper）[82]や骨ジオメトリーおよび骨強度指標を算出する方法HSA[83]が開発されている。臨床試験における骨粗鬆症治療薬の効果評価や病態解析などの研究ツールとして活用されているが，実臨床での意義は確立していない。

VFAは，椎体骨折検出のための椎体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。欧米では実臨床での活用が報告されているが，国内では普及していない。

まとめ

腰椎および大腿骨近位部の2部位のDXA測定が推奨される。対象は，①脆弱性骨折を有する症例，②65歳以上の女性と70歳以上の男性，③危険因子を有する65歳未満の閉経後および周閉経期の女性と50歳以上70歳未満の男性である。大腿骨近位部骨密度は，あらゆる骨折の予知能に優れており，全大腿骨近位部か頚部の骨密度のうち，YAMに対するパーセンテージがより低値のほうを用いて診断する。腰椎および大腿骨近位部での評価が困難な場合，前腕骨DXA測定を施行する。いずれの測定もポジショニングに留意し，再現性のよい測定を心がける。

b．その他の骨評価法（pQCT，RA，QUS，REMS）

Q pQCT で骨粗鬆症の診断，治療効果判定ができるか

末梢骨定量的コンピューター断層撮影法（pQCT［XCT-960，Norland-Stratec 社］）による日本人の橈骨骨密度のカットオフ値が設定されており，腰椎骨密度値の評価が困難な場合に診断に用いることができる[84]。治療効果を観察するために重要な再現性に少し難があり，また多部位同時測定の研究では，椎体や大腿骨に比べて全身骨や橈骨は治療薬に対する骨密度変化の感度が低いとされている[85]。

高解像度 pQCT（HR-pQCT）の開発は pQCT による治療効果判定を可能にした。Scanco Medical 社の新型 HR-pQCT（Xtreme CT Ⅱ）はヒト生体に使用できる CT としては最も高い解像度を有し，微細構造の解析による薬効評価や骨粗鬆症の病態解明に利用できる[86, 87]。また，骨強度（bone material strength index: BMSi）を知る新しい技術として，impact microindentation（IMI）が注目されている[88]。IMI と HR-pQCT で得られる geometric property や微細構造の指標との併用は，骨疾患の病態解明に有用と報告されている[89]。

pQCT の概要

pQCT は，比較的低い X 線エネルギーで軟部組織の少ない橈骨や脛骨を測定する方法である。橈骨の測定では，前腕の冠状像のスカウト画像を撮影し，橈骨末端に設定した基準線に基づいてスキャンが行われる。DXA と異なり，単位が mg/cm³ の三次元骨密度を求めることができ，X 線エネルギーが低いため被曝線量が少ない（1 ～ 2 mSv）という利点がある。骨代謝状態が異なる皮質骨と海綿骨を分離して測定でき[90]，CT 画像から断面二次モーメントなどの geometric property の算出が可能である[91]。

Q RA で骨粗鬆症の診断，治療効果判定ができるか

Radiographic absorptiometry（RA）では末梢の皮質骨を中心とした骨密度を評価する。Microdensitometry（MD），digital image processing（DIP）ともに年代ごとの基準値や女性での骨密度のカットオフ値が設定され，骨粗鬆症の診断に用いることができる[92]。

米国の縦断研究では，中手骨 RA 値の 1 SD 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[93]。また，中手骨の海綿骨の割合は 2 ～ 3 % と少ないため骨粗鬆症治療薬に対する反応性は鈍く，測定精度を考慮すると短期間での治療効果の判定は難しい（metacarpal cortical index: MCI の変動係数［coefficient of variation: CV］は 0.4 ～ 1.2 %）[94]。

RA の概要

大腿骨の X 線フィルムから骨幅や皮質骨厚をノギスやデジタイザーを用いて測定する評価法が出発点となり，RA が開発された[95]。X 線像の評価にコンピューターやデンシトメーターを組み合わせ，アルミニウム板の陰影濃度との相対値により第二中手骨の骨密度相当値や MCI を測定する MD や，DIP は代表的な RA である[96]。

Q QUS で骨粗鬆症の診断，治療効果判定ができるか

定量的超音波測定法（QUS）は骨密度を反映するのみでなく骨質をも反映しているとの評価で，QUS による骨粗鬆症診断基準は設定されていない[2]。また QUS の指標による治療効果の判定についても，骨粗鬆症治療薬によっては伝播速度と減衰係数で異なった動きをするとした報告もあり解釈が難しい[97]。

QUS が骨折リスクを評価することは，欧米での大規模疫学研究（EPIDOS 研究，SOF 研究）に

より裏付けられている[98, 99]。あらかじめQUSとDXAのデータを得たコホートにおける大腿骨近位部骨折の発生頻度を観察した縦断研究であるが，さらに1,035人の閉経後女性コホートを対象としたOsteoLaus研究でも，QUSの低下は骨粗鬆症性骨折の発生を予測し，BMDやTBS，FRAX®の値とも独立していたと報告されている[100]。

QUSの概要

QUSは，骨での伝播速度と減衰係数の測定値から骨評価を行う方法である[101, 102]。踵骨を測定する機種が多いが，脛骨や橈骨を測定する装置もある。QUSは骨密度を反映するのみでなく，骨質をも反映している可能性があること，小児や妊産婦の測定が可能という利点があるが，誤差（% CV，3～4%）がやや大きく，測定値が温度の影響を受けるという課題がある[103]。なお，温度補正が自動で行われる機種もある。

REMSの概要

超音波多重分光法（radiofrequency echographic multi-spectrometry: REMS）は中央値3.5MHz，128チャンネルのプローブを用いて腰椎，大腿骨近位部を測定する。骨反射波の信号から得るスペクトルと年齢・性などを一致させた基準スペクトルとの相違からDXAの骨密度を換算し，骨密度推定値（estimated bone mineral density: eBMD）を算出する[104, 105]。操作者間の測定精度（% CV）は腰椎eBMDで0.54%，大腿骨頚部eBMDで0.48%と優れ，短期間での変化を捉えることが可能な精度である。推定したeBMDとDXAによるBMDの各Tスコアの相関係数は非常に高い（腰椎r＝0.94，大腿骨r＝0.93）[106]。骨折発生のリスクをDXAと比較した縦断的観察研究では，REMSの骨折リスク評価はDXAのそれと同等もしくはやや高いと報告されている（**表2-7**）[107]。

まとめ

pQCTは骨微細構造を評価でき，治療効果も骨微細構造の変化として捉えることができる。特にHR-pQCTは摘出試料ではなく，生体において観察できる点が特筆される。MDはX線撮影装置があれば利用でき，撮影画像をインターネット経由で送ると解析後に診療の場で骨密度値を得る仕組みもできている。QUSは骨折リスクを評価できるとして主に検診で利用されているが，REMSは情報を骨密度に換算しており，今後は診断や治療効果判定のツールとしての評価が議論されると思われる。

なお，本項に掲載の骨評価法はいずれも保険収載（D217）されている。

表2-7　REMSとDXAによるTスコア・骨折症例の識別能・骨折リスク予測の比較（文献107より作成）

	腰椎Tスコア		大腿骨Tスコア	
	DXA	REMS	DXA	REMS
骨折群（n=175）#1	−2.8	−2.9	−2.2	−2.3
非骨折群（n=350）#1	−2.2#2	−2.0#2	−2.0#3	−1.9#3
Area Under Curve	0.613	0.649#4	0.569	0.632#5
OR（95% CI）	1.7（1.20～2.51）	2.6（1.77～3.76）	2.68（1.71～4.21）	2.81（1.80～4.39）

1,516例（30～90歳）を対象に骨折の発生を5年間観察した縦断研究におけるREMSとDXAによるTスコア・骨折症例の識別能（ROC解析）・骨折リスク予測（OR）の比較。

#1 観察を完了した症例は1,370例で，うち骨折発生例は192例，非骨折例は1,178例，さらに1:2で抽出し，年齢を適合させた症例（骨折群175例，非骨折群350例）

#2 vs 骨折群，p＜0.001　#3 vs 骨折群，p＜0.05　#4 vs DXA，p=0.001　#5 vs DXA，p=0.08

C. 脆弱性骨折の診断

a．X線像による椎体骨折の評価

胸腰椎のX線撮影法

椎体骨折の判定を目的とした場合，通常，胸椎と腰椎についてそれぞれ前後像と側面像の撮影を行う。撮影時には，X線焦点・フィルム間距離，撮影体位，X線の中心線，撮影時の呼吸状態などに注意する[108]。焦点・フィルム間距離は 100 cm，X線の中心線は胸椎と腰椎でそれぞれT8とL3が標準である。また，コンピューター処理した画像では処理方法も統一する。

前後像は椎体レベルが確認できるように，胸椎についてはC7 ～ L1 を，腰椎についてはT12 ～ S1 を含める。撮影体位は背臥位（または立位）で，股関節と膝関節を屈曲させ，背面を撮影台に密着させる。

側面像は椎体骨折の判定に最も重要であり，正確な側面撮影になるように撮影時のポジショニングに細心の注意を払う。撮影体位は側臥位で，股関節と膝関節を軽く屈曲させる。枕などを利用して，脊柱が撮影台と平行な正側面になるように注意する。

椎体変形の半定量的評価法（SQ法）

側面X線像の目視により，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[109]（**図 2-6**，**表 2-8**）。計測は行わずに，正常像と考えられる椎体の形態に基づき椎体高の低下や椎体面積の減少を推定する。椎体高と椎体面積の減少がグレード別に提示されているが，計測する必要はなく，目安とする。

グレード 1 以上を椎体骨折とする。経時的にX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。

椎体変形の定量的評価法（QM法）

椎体の前縁高（A），中央高（C）と後縁高（P）を

図 2-6　椎体変形の半定量的評価法（SQ法）（文献 109 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。

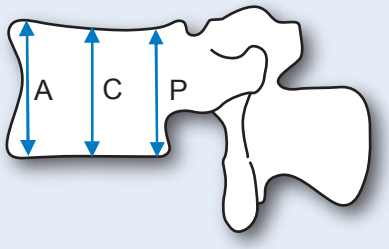
© 1993 American Society for Bone and Mineral Research. Reproduced by permission of Oxford University Press.

表2-8　椎体骨折の評価基準（文献112より引用改変）

側面X線像による椎体骨折の判定は以下のいずれかの方法で行う。

Ⅰ 定量的評価法（QM法）

C/A，C/Pのいずれかが0.8未満，またはA/Pが0.75未満の場合を椎体骨折と判定する。
椎体の高さが全体的に減少する場合（扁平椎）には，判定椎体の上位または下位のA，C，Pよりおのおのが20％以上減少している場合を椎体骨折とする[114]。



Ⅱ 半定量的評価法（SQ法）

図2-6と対照してグレード0から3までに分類し，グレード1以上にあてはまる場合を椎体骨折と判定する[109]。

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

計測して，その結果を判定基準と比較して評価する（表2-8）。計測には，山本らの方法[110]や，米国骨粗鬆症財団（National Osteoporosis Foundation: NOF）の評価法[111]を用いる。

既存骨折，新規骨折，新鮮骨折，臨床骨折，形態骨折の定義

既存骨折（prevalent fracture）はある特定の一時点におけるX線像より判定される骨折で，新規骨折（incident fracture）は二つの時点におけるX線像の比較により判定される骨折に対して用いる[112]。新規骨折のうちで椎体変形の度合いが増強したものを増悪（worsening）として区別する場合もある。急性期の骨折を意味する場合は，新鮮骨折を用いる。臨床骨折（clinical fracture）は，新規骨折のうち腰背部痛などの臨床的に骨折を疑う症状があり，X線像より確認される骨折である。（**第4章E. 骨粗鬆症における骨折治療**参照）

形態骨折（morphometric fracture）は臨床症状の有無とは関係なく，X線像での椎体変形の程度がある一定の基準を満たすものである。ここでの椎体変形は椎体の圧潰変形のことであり，変形性脊椎症などにみられる骨棘，脊柱変形のことではない[112]。

治療開始時，治療経過モニター時点で，上記基準に基づくX線像での所見と臨床所見から臨床骨折，形態骨折，既存骨折，新規骨折についてそれぞれの発生を評価判定する。椎体骨折評価は椎体骨折評価基準（2012年度改訂版）[112]に従って行う。既存骨折を有する例では新たな骨折発生リスクが高いことから，臨床研究として治療効果を解析する場合には既存骨折の有無別に分けて，それぞれにおいて治療前後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[2, 109, 112]。

1）既存椎体骨折の判定

椎体骨折の判定時には，まず，骨折以外の原因による椎体変形を除外する[6, 113]。

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

既存骨折の判定には，SQ法単独またはSQ法とQM法の両方を用いることが多い[112]。QM法は一部の臨床試験では使用されているものの，疫学や実臨床ではほとんど使用されていない。一方，SQ法は疫学，臨床試験で広く使用されており，実臨床にも推奨される[112]。

SQ法ではグレード1以上を骨折と判定する。

QM法では表2-8に示す判定基準や標準椎体高の平均値−3 SD以下を骨折とする基準などが用いられる。

既存椎体骨折の数や椎体変形の程度は新たな骨折のリスク要因であり[11]，それらについても評価する。

2）新規椎体骨折の判定

新規骨折の判定は，基準となるX線像とある期間経過後のX線像を比較して行う。比較の際にはポジショニングや拡大率の違いに注意する。通常，単純X線は胸椎，腰椎それぞれ２方向（正面，側面）で，胸椎ではT8，腰椎ではL3をX線入射の中心として撮影する。椎体のX線撮影ではX線の入射方向により椎体終板の輪郭が異なってみえることから，X線入射方向の不良は椎体の形態変化や骨折の判別を困難にすることがある。撮影条件，入射角度には特に注意したうえで椎体変形を評価する。

SQ法ではグレードが１段階以上進行した場合を新規骨折と判定する。QM法では，ベースラインに対する椎体高比（%），椎体高（絶対値）の変化の一方または両方により判定する。

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

新鮮椎体骨折のX線像による評価のポイント

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

まとめ

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

既存椎体骨折の数や椎体変形の程度は，新たな骨折の危険因子である。

b．MRIの活用法

Q MRIは新鮮脆弱性骨折の診断に有用か[115, 116]

椎体における脆弱性骨折ではしばしば不顕性骨折となるため，単純X線像で明らかでない場合においても症状から骨折を疑う場合はMRI撮影が有用である[117]。

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，特に骨折発生２週間以内では，単純X線像による診断に比べ診断率は高い。椎体骨折評価基準（2012年度改訂版）[112]において，早期の椎体骨折の診断や椎体骨折の新旧の判定にMRI検査が有用であると報告されている[112]。

大腿骨近位部の不顕性骨折や骨盤骨折においてもMRIがCTより有用である[118, 119]。橈骨遠位端骨折でも同様にMRI撮影が有用である[120]。また，MRIは悪性腫瘍による病的骨折の鑑別に有用ではあるが，MRI単独で鑑別困難な場合は他の検査も考慮すべきである[121, 122]。

MRIによる骨折判定法

すべての骨折において，急性期の骨折はT1強調画像では低信号，short-tau invention-recovery（STIR）では高信号となる。椎体骨折においては，T1強調矢状断画像で椎体前後壁にわたって帯状に，あるいはほぼ全域が低信号の場合（STIR像では同領域にほぼ一致して高信号がある場合）を新鮮椎体骨折と診断する。

MRIを椎体骨折の診断の「めやす」に用いると新鮮椎体骨折の正診率がきわめて高いという報告をもとに，椎体骨折評価委員会でMRIの有用性が決定された。骨折診断に迷う場合はMRI検査を行い，以下の「めやす」を参考に診断する[123]。

① 椎体の一部あるいは，ほぼ全体が低信号域であり，低信号域は椎体の前壁から後壁に及んでいること。低信号域が椎体前方上縁あるいは前方下縁に限局し，後壁へ及んでいないものは除外する。

② 低信号域と正常域との境界は細かく入り組み，

かつやや不鮮明であること。
③ 低信号域は基本的には「水平方向へ走る」ものが多いこと。
④ 低信号域の内部に多少のむらがあり，かつ無信号でないこと。大きな無信号域を含むものは急性期の骨折ではない（**図 2-7**）。

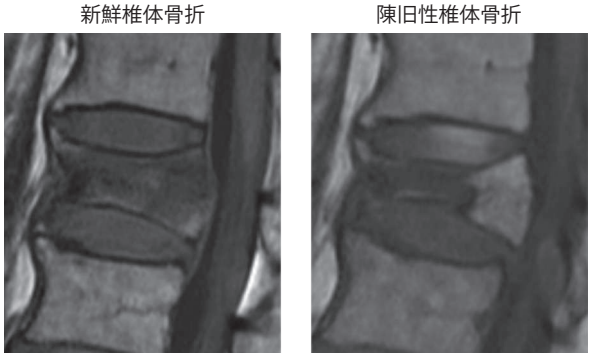


図 2-7　MRI（T1強調画像）による椎体骨折診断判定の例

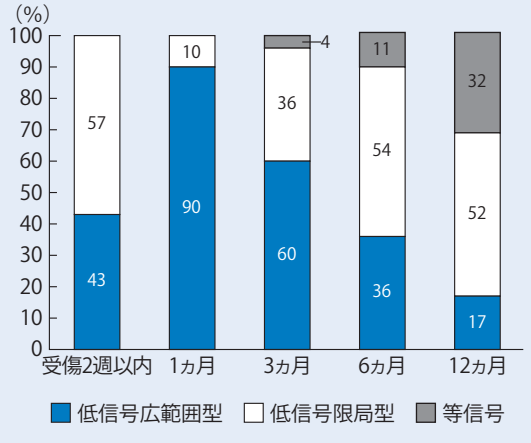


図 2-8　MRI，T1強調画像の経時的変化1
（文献124より作成）
受傷後1ヵ月までは全例で低信号変化を認める。低信号広範囲型変化は受傷後1ヵ月をピークに減少していく。

骨折後のMRI所見の経時的変化

MRIで新規椎体骨折の経時的変化を調査した報告ではT1強調画像の経時的変化として，受傷時は低信号広範囲型を43％の症例で認めたのに対し，受傷後1ヵ月時には90％の症例に増加し，低信号変化は拡大する。その後徐々に信号変化は改善する（**図 2-8**，**2-9**）[124]が，信号変化は6ヵ月時でも残存している症例を認める。また信号変化の改善は椎体後壁から認めることが多い[125, 126]。一方で受傷後1ヵ月時にT1の信号変化が拡大しない症例では骨癒合する可能性が高い[126]。またSTIR像における高信号変化は，受傷時100％，受傷後1ヵ月100％，受傷後3ヵ月96％，受傷後6ヵ月86％，受傷後12ヵ月38％の症例にみられた[124]。

経過不良例では受傷後3ヵ月後においてT1強調画像の後壁の正常化がみられず，さらに，6ヵ月後においても，椎体全体が低信号のままという症例も存在する。遷延癒合症例もこれに含まれる。なお，遷延癒合症例では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。

MRIと単純X線像の所見の違い

椎体骨折では初期に椎体高が減少していないこともある。そのような急性期ではMRIの信号強度の変化が主たる所見であり，形態変化（椎体の圧潰変形）は副次的所見である。なお，骨折後，長期間が経過し骨折治癒が完了した後では信号強度の変化はない。椎体内クレフト（偽関節化）の検出には単純X線像の仰臥位側面像も有用であるが，MRIがより検出力に優れる[127]。

また，椎体骨折の予後予測においてMRIの有

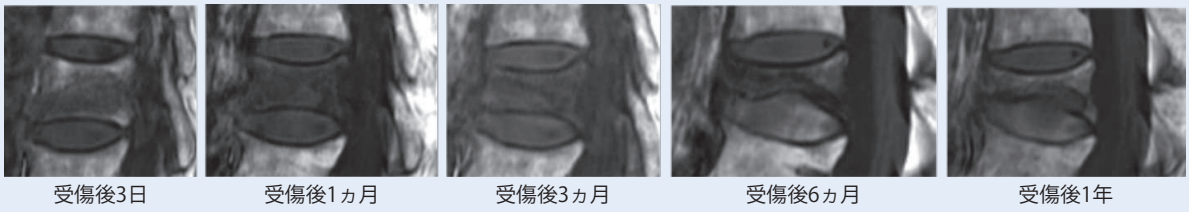


図 2-9　MRI，T1強調画像の経時的変化2（文献124より引用）
椎体内の低信号変化は受傷後1ヵ月時点で拡大し，その後徐々に後壁より正常化する。本症例では受傷後6ヵ月時に骨癒合が得られている。
© 2016 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. Reproduced with permission from Springer Nature.

用性が報告されている。骨粗鬆症性椎体骨折後に骨癒合が得られない症例が 13 ～ 20 %[128-131]にみられる。特に急性期のT2 高信号限局型と低信号広範囲型が遷延治癒・偽関節の危険因子として報告されている[128-131]。

骨吸収抑制薬の長期使用で生じる非定型骨折においても，骨膜や骨髄の浮腫の所見からできるMRIが単純X線像よりも優れる[132]。また大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折が疑われる場合にも，単純X線像による検出は困難なためMRIが有用である[133]。さらに大腿骨頚部骨折後の骨壊死の早期検出や[134-136]，橈骨遠位端骨折における三角線維軟骨複合体損傷合併の有無にMRIが有用である[120]。

まとめ

骨粗鬆症を有する症例では臨床症状的に骨折が疑われる場合，単純X線像で骨折が発見できなくてもMRIを考慮すべきである。椎体や骨盤，大腿骨では特にMRI診断が有用だが，すべての症例にMRI診断を行うことは現実的ではない。単純X線像で診断できなくても臨床的に新鮮骨折が疑われる場合は骨折があるという前提で対処し，経時的変化を単純X線で追跡撮影することも勧められる。骨粗鬆症による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評価にもMRIが推奨される。

D．診断基準

わが国の診断基準の特徴

米国国立衛生研究所（NIH）によるコンセンサス会議では，骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし，骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義されている[137]。

さまざまな臨床研究の結果に基づき，骨密度が骨折リスクをきわめて良好に説明することが明らかになったことから，骨粗鬆症の診断基準の策定が可能となった。また，脆弱性骨折の既往が骨折リスクの独立した規定因子であることから，わが国の診断基準には骨密度と脆弱性骨折の有無が用いられている。こういった状況をふまえたうえで現行の診断基準は，原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）（**図2-10**）[2]である。この診断基準は骨密度測定方法の普及を背景にして，1991年の国際骨粗鬆症会議で提唱された骨粗鬆症の定義[138]に従って，わが国におけるデータをもとに日本骨代謝学会で作成され，その後改訂された2000年の診断基準を改訂したものである。

わが国の診断基準においては，脆弱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には診断に反映されるように配慮されている。既存骨折のうち，特に椎体骨折と大腿骨近位部骨折は，骨密度で補正したうえでもその後の脆弱性骨折の発生リスクは有意に高く，これらの骨折を有する場合は骨密度測定値にかかわらず，骨粗鬆症と診断することになっている。また，その他の脆弱性骨折（肋骨，骨盤，上腕骨近位部，橈骨遠位端，下腿骨）による骨折リスクの上昇も鑑み，これらの骨折があった場合には，骨密度がYAMの80％未満であることで骨粗鬆症と診断する。なお，海外では骨粗鬆症診断にSD値が用いられることから2012年度改訂版の診断基準からSD値も採用・併記された。

もう一つの特徴は鑑別診断の重要性を冒頭にうたっていることである。低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患，または続発性骨粗鬆症を認めないことが診断基準を適用する前提である。

わが国の診断基準における鑑別診断の位置づけ

原発性骨粗鬆症の診断は低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患，または続発性骨粗鬆症の原因を認めないことを前提として診断基準を適用して行う。したがって，鑑別診断は診断基準を適用するうえでの前提である。骨粗鬆症の診断における鑑別診断には，臨床上いくつかの重要な点がある。

まず，鑑別診断を進めることは悪性腫瘍や内分泌疾患の発見につながり，患者の予後に良い影響を与える可能性がある。また，続発性骨粗鬆症の

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

Ⅰ. 脆弱性骨折 #1 あり	
	1. 椎体骨折 #2 または大腿骨近位部骨折あり
	2. その他の脆弱性骨折 #3 あり，骨密度 #4 が YAM の 80% 未満
Ⅱ. 脆弱性骨折 #1 なし	
	骨密度 #4 が YAM の 70% 以下または－2.5 SD 以下

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

#1：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折。軽微な外力とは，立った姿勢からの転倒か，それ以下の外力をさす。
#2：形態椎体骨折のうち，3分の2は無症候性であることに留意するとともに，鑑別診断の観点からも脊椎X線像を確認することが 望ましい。
#3：その他の脆弱性骨折：軽微な外力によって発生した非外傷性骨折で，骨折部位は肋骨，骨盤（恥骨，坐骨，仙骨を含む），上腕骨近位部，橈骨遠位端，下腿骨。
#4：骨密度は原則として腰椎または大腿骨近位部骨密度とする。また，複数部位で測定した場合にはより低い%またはSD値を採用することとする。腰椎においてはL1～L4またはL2～L4を基準値とする。ただし，高齢者において，脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が困難な場合には大腿骨近位部骨密度とする。大腿骨近位部骨密度には頚部またはtotal hip (total proximal femur) を用いる。これらの測定が困難な場合は橈骨，第二中手骨の骨密度とするが，この場合は%のみ使用する（巻末**付表1**の日本人における骨密度のカットオフ値）。

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

図2-10　原発性骨粗鬆症の診断基準（文献2より引用）

原因を把握し，治療を行うことが，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。それに加えて，続発性骨粗鬆症の原因疾患がも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となる。

さらに，骨脆弱性を亢進させる原因になりうる疾患や病態によっては，原発性骨粗鬆症と同じ骨評価のカットオフ値をあてはめることができないことがある。その一例が，グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症である。グルココルチコイドによる骨脆弱性の亢進は骨密度の低下のみでは説明がつかず，同じ骨密度でもグルココルチコイド使用者は骨折リスクが高いことが知られている。その際には，『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023』[139]に沿って，治療方針を決定することが望まれる。

骨密度のカットオフ値

先に述べたように，脆弱性骨折として椎体骨折または大腿骨近位部骨折をすでに有している場合は骨密度の測定値にかかわらず骨粗鬆症と診断し，その他の部位の脆弱性骨折をすでに有している場合には，骨密度がYAMの 80％未満を骨粗鬆症とする。脆弱性骨折がない場合にはYAMの 70％以下または−2.5 SD以下を骨粗鬆症と判定する。

骨密度の測定部位はわが国では原則的には腰椎だが，国際的には大腿骨近位部骨密度が広く用いられる。この基準は男性にも適用されるが，男性や高齢者において脊椎変形などのために腰椎骨密度の測定が適当でないと判断される場合には大腿骨近位部骨密度とする。これらの測定が困難である場合は，橈骨，第二中手骨の骨密度を測定する。腰椎と大腿骨近位部の骨密度はYAMの 70％値と−2.5 SD値がほぼ同じであるため−2.5 SD値を用いることができる。一方，橈骨，第二中手骨の骨密度を用いる場合にはYAMの％のみを用いる。

X線像の位置づけと活用方法

椎体における脆弱性骨折は原発性骨粗鬆症の診断に直接結びつくことからも，脊椎のX線撮影を行い，椎体骨折の有無を確認することは重要である。椎体骨折の位置，個数，変形の程度は，疼痛などの合併症を伴うことから患者の日常生活に大きく影響するため，脊椎X線像は診断のみならず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。さらに，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，骨粗鬆症診断において，脊椎X線像によるスクリーニングは重要である。椎体骨折の評価基準としてはQM法やSQ法を用いる（**第２章C. a. X線像による椎体骨折の評価**参照）。

診断基準と骨折リスクの関連

脆弱性骨折を有しない場合の骨密度カットオフ値は，椎体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。

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た[140]。また，同じ年齢層であっても，骨折部位を問わない既存骨折なしで診断された場合に比べて既存骨折がある場合のリスクが高く，その差はどの年齢層でも約 1.6 倍である（**表 2-9**）[140]。

このため，椎体と大腿骨近位部以外の脆弱性骨折を有する場合には骨密度がYAMの 80％未満であれば骨粗鬆症と診断するように規定された。さらに椎体骨折や大腿骨近位部骨折を有する場合には，骨密度測定値で補正しても二次性骨折のリスクが有意に高いことから（**表 2-10**）[64]，これらの骨折を有する場合には骨密度測定値の結果を問わないことになった。

表2-9　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140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

表2-10　椎体骨折を有する場合の二次性骨折発生率(%)（文献64より引用改変）

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

© 2003 American Society for Bone and Mineral Research. Reproduced by permission of Oxford University Press.

E．骨折の臨床的危険因子とFRAX®

骨粗鬆症による骨折の主要な危険因子

骨粗鬆症性骨折の主要な臨床的危険因子は，女性，高齢，低骨密度，既存骨折であるが，そのほかにも多くの危険因子が知られている（**表 2-11**）。

女性は男性よりも骨折発生率が高く，年齢が高いほど骨折リスクは高まる。年齢は骨密度とは独立した危険因子で，同じ骨密度でも年齢が高いほど骨折リスクは高くなる。骨密度は 1 SD低いと，男女とも骨折リスクは 1.5 ～ 2 倍になる[64, 74, 141, 142]。BMIと骨密度は正の関係にあり，BMIが低いほど骨粗鬆症性骨折のリスクは高まる[143]。しかし，骨折部位別にみるとやせは大腿骨近位部骨折の危険因子であるが，それ以外の下腿骨折においては予防因子となり，肥満は上腕骨折の危険因子となる[144]。

既存骨折は骨密度と独立して骨折を予測し，既存骨折があると骨折リスクは約 1.8 倍[145, 146]になり，既存骨折数が多いほどリスクは高まる。X線検査で診断される形態骨折も将来の骨折リスクを予測し，新規形態骨折発生は約 3 倍となる[64, 147, 148]。世界 32 ヵ国 64 コホートのメタ解析で，低骨密度は骨粗鬆症性骨折リスクの 17 %，大腿骨近位部骨折リスクの 33 %を説明したが，既存骨折は低骨密度より大きく骨折リスクに寄与し，既存骨折の重要性が示された[146]。骨折後早期に骨折リスクは高く[149-151]，2 年以内の骨折はimminent fracture（差し迫った骨折）とよばれ，骨折後 1 年以内に約 7.6 %，2 年以内に約 11.6 %が再骨折する[152]。

そのほかの危険因子としては，親の大腿骨近位部骨折歴があると骨折リスクは 2.3 倍，その他の骨折歴があると 1.2 ～ 1.5 倍になる[31]。

骨折は転倒して起こることが多く，過去に転倒歴があると骨折リスクは男性 1.4 倍，女性 1.5 倍となる[153]。転倒に関連する因子として，転倒回数や転倒しやすくなる薬剤（トランキライザー，抗てんかん薬，抗うつ薬，降圧薬など），疾患（脳卒中後，パーキンソン病，アルコール依存症，麻痺，筋力低下，視力低下，全身衰弱など），生活環境なども骨折の危険因子である。

グルココルチコイドは骨密度を低下させ，また骨密度とは独立して骨折リスクを高め，用量依存性にリスクは高まる[154, 155]。2 型糖尿病，COPD，CKDでは，骨折リスクが 1.3 ～ 1.7 倍に高まる[39, 156, 157]。

骨の解剖・構造として，TBS[158, 159]，hip axis length（HAL）[160]は，骨密度と独立して骨折を予測する。

環境要因として，喫煙，飲酒，栄養素の不足，運動不足は骨密度に影響を与え，骨折の危険因子となる。喫煙は骨折リスクを 1.3 倍[37]，1 日 3 単位（1 単位：エタノール 8 ～ 10 g）以上の飲酒は大腿骨近位部骨折リスクを 1.7 倍高める[38]。活発な身

表 2-11　骨折危険因子

宿主要因	環境要因
女性，高齢 低骨密度，低体重，低 BMI 既存骨折 　部位，骨折数，骨折からの期間 骨折家族歴 転倒 　回数，薬剤，疾患（下記参照） 薬剤 　グルココルチコイド，トランキライザー，抗てんかん薬，抗うつ薬，降圧薬　など 疾患 　2 型糖尿病，COPD，CKD，脳卒中後，パーキンソン病，アルコール依存症，全身衰弱　など TBS，HAL（骨折リスクの評価に有用）	生活習慣 　喫煙 　飲酒 　運動不足，低活動性 　栄養素（カルシウム，ビタミン D，ビタミン K，たんぱく質）の摂取量不足 生活環境 　転倒しやすい住居環境・季節・履物　など

HAL：hip axis length

体活動，ADLは，骨粗鬆症性骨折，大腿骨近位部骨折のリスクを20～40％，最大で50％抑制する効果が認められた[161]。

カルシウム，ビタミンD，ビタミンKの摂取量不足は骨折リスクを上昇させる。たんぱく質摂取量は骨折全体に対して効果は有意ではなかったが，大腿骨近位部骨折のリスクは，総たんぱく質量，動物性たんぱく質量が増えるほど低下した[162]。

Imminent fractureの危険因子としては，女性，高年齢，低骨密度，椎体骨折後（vs.大腿骨近位部骨折後）に加えて，薬物（グルココルチコイド，トランキライザーなど），併発疾患（パーキンソン病，アルコール依存症，CKDステージ4/5，脳卒中後など）が多くの研究で報告されている[163-165]。

Q FRAX®は骨粗鬆症検診の骨折リスク評価に有効か

FRAX®は，日常診療の潜在的な骨折高リスク患者のスクリーニングや骨粗鬆症検診の骨折リスク評価に利用できる。高齢者集団にFRAX®をスクリーニングとして使った大規模な3件の研究[166-168]が行われ，そのメタ解析で[169]，主要骨粗鬆症性骨折の発生は0.91倍，大腿骨近位部骨折は0.80倍と有意な減少を認め，骨折高リスク者のスクリーニングに有効であることが証明された。

Q FRAX®は生活習慣病における骨折リスク評価に有効か

2型糖尿病，COPD，CKDは，FRAX®の項目には含まれていないので，これらの疾患がある場合はFRAX®による骨折リスクは過小評価される。後に公開されたFRAXplus®では，直近の骨折，高用量のグルココルチコイド内服，2型糖尿病，TBS，転倒歴，HAL，腰椎骨密度を調整した将来10年間の骨折発生確率を得ることができる[170]。

骨折リスク評価ツール（FRAX®）

FRAX®は骨密度あるいは臨床危険因子によって，個人の骨折絶対リスクを評価するツールである[171]。40歳から90歳までを対象とし，世界中のどの国でもすべての臨床家が使用できるよう作成され，個人の将来10年間の骨折発生確率（％）（大腿骨近位部骨折，主要な骨粗鬆症性骨折）が算出できる。FRAX®に使われている危険因子は，世界の前向きコホートのメタ解析から抽出され，年齢，性，大腿骨頚部骨密度（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，グルココルチコイド使用，関節リウマチ，続発性骨粗鬆症である。

各国のFRAX®はその国の発生率，死亡率に基づき作成され，日本版FRAX®も作られ[172]，その妥当性も証明されている。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各国で決められ，わが国のカットオフ値は主要骨粗鬆症性骨折15％に設定された。

2025年現在，FRAX®のアップデートのために，世界の約60コホートの210万人を対象として新しい危険因子を含んだ解析が進んでいる。そのメタ解析結果は次々に発表されており，2型糖尿病や転倒などの結果を順次反映させたβ版としてFRAXplus®が発表されている[170]。

まとめ

骨折の主要な危険因子は，女性，高齢，既存骨折，低骨密度で，特に，既存骨折の寄与は大きく，骨折からの経過時間は重要である。加えて，家族歴，転倒，薬剤，疾患，喫煙，飲酒，運動・活動性，栄養（カルシウム，ビタミンD，ビタミンK，たんぱく質）など多くの因子が関与する。

FRAX®は，臨床危険因子を用いて骨折高リスク者を判別し，世界各国の治療開始のガイドラインに取り入れられている。さらに，骨粗鬆症検診の骨折リスク評価に有効であることが認められている。

第 2 章文献

1） Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. J Bone Miner Metab 2013; 31: 247-57.
2） 日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会．原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）．Osteoporo Jpn 2013; 21: 9-21.
3） 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（2000 年度改訂版）．日骨代謝会誌 2001; 18: 76-82.
4） Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007.
5） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会．骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版．ライフサイエンス出版; 2011.
6） 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.
7） 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.
8） 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.
9） Chen W, Simpson JM, March LM, et al. Comorbidities Only Account for a Small Proportion of Excess Mortality After Fracture: A Record Linkage Study of Individual Fracture Types. J Bone Miner Res 2018; 33: 795-802.
10） Lunt M, O' Neill TW, Felsenberg D, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Bone 2003; 33: 505-13.
11） 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.
12） Kasukawa Y, Miyakoshi N, Hongo M, et al. Relationships between falls, spinal curvature, spinal mobility and back extensor strength in elderly people. J Bone Miner Metab 2010; 28: 82-7.
13） Miyakoshi N, Kasukawa Y, Sasaki H, et al. Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. Osteoporos Int 2009; 20: 1193-8.
14） Lombardi I Jr, Oliveira LM, Monteiro CR, et al. Evaluation of physical capacity and quality of life in osteoporotic women. Osteoporos Int 2004; 15: 80-5.
15） Miyakoshi N, Hongo M, Kobayashi T, et al. Improvement of spinal alignment and quality of life after corrective surgery for spinal kyphosis in patients with osteoporosis: a comparative study with non-operated patients. Osteoporos Int 2015; 26: 2657-64.
16） 日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク評価委員会．生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2019 年版．ライフサイエンス出版; 2019.
17） Schwartz AV. Diabetes, bone and glucose-lowering agents: clinical outcomes. Diabetologia 2017; 60: 1170-9.
18） Kim SM, Long J, Montez-Rath M, et al. Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease. J Bone Miner Res 2016; 31: 1803-9.
19） Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 637-48.
20） Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. for the Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int 2018; 29: 2585-96.
21） Cheng K, Guo Q, Yang W, et al. Mapping Knowledge Landscapes and Emerging Trends of the Links Between Bone Metabolism and Diabetes Mellitus: A Bibliometric Analysis From 2000 to 2021. Front Public Health 2022; 10: 918483.
22） Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, et al. Minimodeling reduces the rate of cortical bone loss in patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 2007; 49: 440-51.
23） Kulak CA, Borba VC, Jorgetti V, et al. Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease. J Bone Miner Res 2010; 25: 1931-40.
24） Wu H, Cheng K, Guo Q, et al. Mapping Knowledge Structure and Themes Trends of Osteoporosis in Rheumatoid Arthritis: A Bibliometric Analysis. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 787228.
25） Miyakoshi N, Hongo M, Mizutani Y, et al. Prevalence of sarcopenia in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. J Bone Miner Metab 2013; 31: 556-61.
26） He C, He W, Hou J, et al. Bone and Muscle Crosstalk in Aging. Front Cell Dev Biol 2020; 8: 585644.
27） 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.
28） Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, et al. Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. Osteoporos Int 2022; 33: 2103-36.
29） Howard GM, Nguyen TV, Harris M, et al. Genetic and environmental contributions to the association between quantitative ultrasound and bone mineral density measurements: a twin study. J Bone Miner Res 1998; 13: 1318-27.

30） Aerssens J, Dequeker J, Peeters J, et al. Polymorphisms of the VDR, ER and COLIA1 genes and osteoporotic hip fracture in elderly postmenopausal women. Osteoporos Int 2000; 11: 583-91.
31） Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone 2004; 35: 1029-37.
32） Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, et al. High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. J Bone Miner Res 2018; 33: 211-20.
33） Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, et al. Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. J Bone Miner Metab 2004; 22: 500-8.
34） 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.
35） Kita K, Hujino K, Nasu T, et al. Japanese Clinical Orthopaedic Association, Committee on Musculoskeletal Rehabilitation. A simple protocol for preventing falls and fractures in elderly individuals with musculoskeletal disease. Osteoporos Int 2007; 18: 611-9.
36） 石井光一，上西一弘，石田裕美，他．簡便な「カルシウム自己チェック表」の開発とその信頼度の確定．Osteoporo Jpn 2005; 13: 497-502.
37） Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 155-62.
38） Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. Osteoporos Int 2005; 16: 737-42.
39） 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.
40） 骨折リスクに関連する生活習慣病：2 慢性腎臓病（CKD）．日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク評価委員会．生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年版．ライフサイエンス出版; 2019. p.27-31.
41） Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. J Bone Miner Res 2011; 26: 561-8.
42） Dargent-Molina P, Poitiers F, Bréart G. 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.
43） Michaëlsson K, Bergström R, Mallmin H, et al. Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. Osteoporos Int 1996; 6: 120-6.
44） 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.
45） Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G, et al. Performance of osteoporosis risk indices in a Japanese population. Curr Ther Res 2001; 62: 586-94.
46） Waugh EJ, Lam MA, Hawker GA, et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: a systematic review of the literature. Osteoporos Int 2009; 20: 1-21.
47） 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.
48） Lloyd JT, Alley DE, Hawkes WG, et al. Body mass index is positively associated with bone mineral density in US older adults. Arch Osteoporos 2014; 9: 175.
49） 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.
50） 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.
51） 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.
52） Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, et al. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. Osteoporos Int 2006; 17: 290-6.
53） 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.
54） Miller P, Lukert B, Broy S, et al. Management of postmenopausal osteoporosis for primary care. Menopause 1998; 5: 123-31.
55） 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.
56） 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.
57） Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, et al. Does this woman have osteoporosis? JAMA 2004; 292: 2890-900.
58） 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.
59） Earnshaw SA, Keating N, Hosking DJ, et al. EPIC study group. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. Int J Epidemiol 1998; 27: 479-83.
60） 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.

61）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.
62）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.
63）National Osteoporosis Foundation. Physician’ s guide to prevention and treatment of osteoporosis. Excerpta Medica Inc; 1998.
64）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.
65）Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. for the Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2008; 148: 680-4.
66）Leib ES, Lewiecki EM, Binkley N, et al. for the International Society for Clinical Densitometry. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom 2004; 7: 1-6.
67）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.
68）Tanner SB, Krueger D, Szalat A, et al. Bilateral hip DXA Reporting: 2023 Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry. J Clin Densitom 2024; 27: 101438.
69）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.
70）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.
71）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.
72）Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. Lancet 1993; 341: 72-5.
73）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.
74）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.
75）Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11: 192-202.
76）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.
77）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.
78）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.
79）Woodhouse A, Black DM. BMD at various sites for the prediction of hip fractures: a meta analysis. J Bone Miner Res 2000; 15 suppl: S145.
80）Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res 2014; 29: 518-30.
81）Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. Osteoporos Int 2023; 34: 1501-29.
82）Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, et al. 3D-DXA: Assessing the Femoral Shape, the Trabecular Macrostructure and the Cortex in 3D from DXA images. IEEE Trans Med Imaging 2017; 36: 27-39.
83）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.
84）折茂肇．原発性骨粗鬆症の診断基準−2000 年度改訂版（概要）．Osteoporosis Japan 2001; 9: 9-14.
85）Miller PD, Njeh CF, Jankowski LG, et al. International Society for Clinical Densitometry Position Development Panel and Scientific Advisory Committee. What are the standards by which bone mass measurement at peripheral skeletal sites should be used in the diagnosis of osteoporosis? J Clin Densitom 2002; 5 Suppl: S39-45.
86）Chiba K, Yamada S, Yoda I, et al. Effects of monthly intravenous ibandronate on bone mineral density and microstructure in patients with primary osteoporosis after teriparatide treatment: The MONUMENT study. Bone 2021; 144: 115770.
87）Zebaze RM, Libanati C, Austin M, et al. Differing effects of denosumab and alendronate on cortical and trabecular bone. Bone 2014; 59: 173-9.
88）Rufus-Membere P, Holloway-Kew KL, Diez-Perez A, et al. Reference Intervals for Bone Impact Microindentation in Healthy Adults: A Multi-Centre International Study. Calcif Tissue Int 2023; 112: 338-49.

89） Hepp N, Folkestad L, Møllebæk S, et al. Bone-microarchitecture and bone-strength in a sample of adults with hypophosphatasia and a matched reference population assessed by HR-pQCT and impact microindentation. Bone 2022; 160: 116420.
90） 伊東昌子．定量的コンピュータ断層撮影法（QCT）・末梢骨QCT（pQCT）（骨塩定量の現状）．日放線技会誌 1997; 53: 485-9.
91） Feldkamp LA, Goldstein SA, Parfitt AM, et al. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. J Bone Miner Res 1989; 4: 3-11.
92） 日本骨代謝学会 骨粗鬆症診断検討委員会．原発性骨粗鬆症の診断基準(1996 年度改訂版)．Osteoporo Jpn 1996; 4; 643-53.
93） 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.
94） Matsumoto C, Kushida K, Yamazaki K, et al. Metacarpal bone mass in normal and osteoporotic Japanese women using computed X-ray densitometry. Calcif Tissue Int 1994; 55: 324-9.
95） BARNETT E, NORDIN BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. Clin Radiol 1960; 11: 166-74.
96） Inoue T, Kusida K, Miyamoto S, et al. Quantitative assessment of bone density on X-ray picture. 日整会誌 1983; 57: 1923-36.
97） Rosenthall L, Caminis J, Tenehouse A. Calcaneal ultrasonometry: response to treatment in comparison with dual x-ray absorptiometry measurements of the lumbar spine and femur. Calcif Tissue Int 1999; 64: 200-4.
98） Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. Lancet 1996; 348: 511-4.
99） Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Arch Intern Med 1997; 157: 629-34.
100） Métrailler A, Hans D, Lamy O, et al. Heel quantitative ultrasound (QUS) predicts incident fractures independently of trabecular bone score (TBS), bone mineral density (BMD), and FRAX: the OsteoLaus Study. Osteoporos Int 2023; 34: 1401-9.
101） Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. Eng Med 1984; 13: 89-91.
102） Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. J Bone Miner Res 1992; 7: 633-8.
103） 友光達志．QUSの測定法．Osteoporosis Japan 2005; 13: 27-30.
104） Conversano F, Franchini R, Greco A, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. Ultrasound Med Biol 2015; 41: 281-300.
105） Casciaro S, Peccarisi M, Pisani P, et al. An Advanced Quantitative Echosound Methodology for Femoral Neck Densitometry. Ultrasound Med Biol 2016; 42: 1337-56.
106） Di Paola M, Gatti D, Viapiana O, et al. Radiofrequency echographic multispectrometry compared with dual X-ray absorptiometry for osteoporosis diagnosis on lumbar spine and femoral neck. Osteoporos Int 2019; 30: 391-402.
107） Adami G, Arioli G, Bianchi G, et al. Radiofrequency echographic multi spectrometry for the prediction of incident fragility fractures: A 5-year follow-up study. Bone 2020; 134: 115297.
108） 友光達志，川勝充，北山彰，他．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．日放線技会誌 1999; 55: 165-87.
109） Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8: 1137-48.
110） 山本吉蔵，井上哲郎，高橋栄明．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.
111） Kiel D. Assessing vertebral fractures: National Osteoporosis Foundation Working Group on Vertebral Fractures. J Bone Miner Res 1995; 10: 518-23.
112） 森諭史, 宗圓聰, 萩野浩, 他. 椎体骨折評価基準（2012 年度改訂版）．Osteoporo Jpn 2013; 21: 25-32.
113） Ferrar L, Jiang G, Adams J, et al. Identification of vertebral fractures: an update. Osteoporos Int 2005; 16: 717-28.
114） 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 年度改訂版）．日骨代謝会誌 1997; 14: 219-33.
115） 中野哲雄，稲葉大輔，高田興志，他．新鮮椎体骨折のMRIによる診断の正診率と自然経過．Osteoporo Jpn 2003; 11: 747-50.
116） 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.
117） Majumdar S, Genant HK. A review of the recent advances in magnetic resonance imaging in the assessment of osteoporosis. Osteoporos Int 1995; 5: 79-92.
118） Grangier C, Garcia J, Howarth NR, et al. Role of MRI in the diagnosis of insufficiency fractures of the sacrum and acetabular roof. Skeletal Radiol 1997; 26: 517-24.
119） Cabarrus MC, Ambekar A, Lu Y, et al. MRI and CT of insufficiency fractures of the pelvis and the proximal femur. AJR Am J Roentgenol 2008; 191: 995-1001.
120） 日本整形外科学会，日本手外科学会 監修．日本整形外科学会診療ガイドライン委員会，日本整形外科学会橈骨遠位端骨折診療ガイドライン策定委員会．橈骨遠位端骨折診療ガイドライン 2017 改訂第2版．南江堂; 2017.
121） O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG. Imaging of bone metastasis: An update. World J Radiol 2015; 7: 202-11.

122） Mauch JT, Carr CM, Cloft H, et al. Review of the Imaging Features of Benign Osteoporotic and Malignant Vertebral Compression Fractures. AJNR Am J Neuroradiol 2018; 39: 1584-92.
123） 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.
124） Takahashi S, Hoshino M, Takayama K, et al. Time course of osteoporotic vertebral fractures by magnetic resonance imaging using a simple classification: a multicenter prospective cohort study. Osteoporos Int 2017; 28: 473-82.
125） Qasem KM, Suzuki A, Yamada K, et al. Discriminating imaging findings of acute osteoporotic vertebral fracture: a prospective multicenter cohort study. J Orthop Surg Res 2014; 9: 96.
126） 高橋真治，星野雅俊，中村博亮．骨粗鬆症性椎体骨折における診断とリハビリテーションを含めた治療の変遷．Jpn J Rehabil Med 2020; 57: 836-44.
127） McKiernan F, Faciszewski T. Intravertebral clefts in osteoporotic vertebral compression fractures. Arthritis Rheum 2003; 48: 1414-9.
128） Rajaee SS, Bae HW, Kanim LE, et al. Spinal fusion in the United States: analysis of trends from 1998 to 2008. Spine (Phila Pa 1976) 2012; 37: 67-76.
129） Siris ES, Genant HK, Laster AJ, et al. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. Osteoporos Int 2007; 18: 761-70.
130） Polikeit A, Ferguson SJ, Nolte LP, et al. The importance of the endplate for interbody cages in the lumbar spine. Eur Spine J 2003; 12: 556-61.
131） Inose H, Kato T, Ichimura S, et al. Risk Factors of Nonunion After Acute Osteoporotic Vertebral Fractures: A Prospective Multicenter Cohort Study. Spine (Phila Pa 1976) 2020; 45: 895-902.
132） Tins BJ, Garton M, Cassar-Pullicino VN, et al. Stress fracture of the pelvis and lower limbs including atypical femoral fractures-a review. Insights Imaging 2015; 6: 97-110.
133） Yamamoto T. Subchondral insufficiency fractures of the femoral head. Clin Orthop Surg 2012; 4: 173-80.
134） Hirata T, Konishiike T, Kawai A, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of femoral head perfusion in femoral neck fracture. Clin Orthop Relat Res 2001; 393: 294-301.
135） Kawasaki M, Hasegawa Y, Sakano S, et al. Prediction of osteonecrosis by magnetic resonance imaging after femoral neck fractures. Clin Orthop Relat Res 2001; 157-64.
136） Sugano N, Masuhara K, Nakamura N, et al. MRI of early osteonecrosis of the femoral head after transcervical fracture. J Bone Joint Surg Br 1996; 78: 253-7.
137） Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000; 17: 1-45.
138） Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1991; 90: 107-10.
139） 日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会．グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023．南山堂; 2023.
140） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会．骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版．ライフサイエンス出版; 2006.
141） 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.
142） 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.
143） De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 1330-8.
144） Johansson H, Kanis JA, Odén A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. J Bone Miner Res 2014; 29: 223-33.
145） Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004; 35: 375-82.
146） Kanis JA, Johansson H, McCloskey EV, et al. Previous fracture and subsequent fracture risk: a meta-analysis to update FRAX. Osteoporos Int 2023; 34: 2027-45.
147） Kadowaki E, Tamaki J, Iki M, et al. Prevalent vertebral deformity independently increases incident vertebral fracture risk in middle-aged and elderly Japanese women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int 2010; 21: 1513-22.
148） Horii C, Iidaka T, Muraki S, et al. The cumulative incidence of and risk factors for morphometric severe vertebral fractures in Japanese men and women: the ROAD study third and fourth surveys. Osteoporos Int 2022; 33: 889-99.
149） Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. Osteoporos Int 2018; 29: 1747-57.
150） Leslie WD, Morin SN, Lix LM, et al. The Effect of Fracture Recency on Observed 10-Year Fracture Probability: A Registry-Based Cohort Study. J Bone Miner Res 2022; 37: 848-55.
151） Axelsson KF, Litsne H, Lorentzon M. The Importance of Recent Prevalent Fracture Site for Imminent Risk of Fracture - A Retrospective, Nationwide Cohort Study of Older Swedish Men and Women. J Bone Miner Res 2023; 38: 851-9.
152） Wong RMY, Wong PY, Liu C, et al. The imminent risk of a fracture-existing worldwide data: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2022; 33: 2453-66.
153） Vandenput L, Johansson H, McCloskey EV, et al. A meta-analysis of previous falls and subsequent fracture risk in cohort studies. Osteoporos Int 2024; 35: 469-94.
154） van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13: 777-87.
155） 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.
156) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. Chest 2007; 132: 1599-607.
157) Fujiwara S, Ishii S, Hamasaki T, et al. Incidence of fractures among patients receiving medications for type 2 diabetes or chronic obstructive pulmonary disease and glucocorticoid users according to the National Claims Database in Japan. Arch Osteoporos 2021; 16: 106.
158) McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. J Bone Miner Res 2016; 31: 940-8.
159) Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. J Bone Miner Res 2014; 29: 399-407.
160) Fajar JK, Taufan T, Syarif M, et al. Hip geometry and femoral neck fractures: A meta-analysis. J Orthop Translat 2018; 13: 1-6.
161) 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.
162) Zeraattalab-Motlagh S, Mortazavi AS, Ghoreishy SM, et al. Association between total and animal proteins with risk of fracture: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Osteoporos Int 2024; 35: 11-23.
163) Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. Osteoporos Int 2019; 30: 79-92.
164) Fujiwara S, Buchanan-Hughes A, Ng A, et al. Real-world evaluation of osteoporotic fractures using the Japan Medical Data Vision database. Osteoporos Int 2022; 33: 2205-16.
165) Hjelholt TJ, Johnsen SP, Brynningsen PK, et al. Impact of Stroke History on the Risk of Recurrent Hip Fracture or Major Osteoporotic Fractures among Patients with Incident Hip Fracture: A Nationwide Cohort Study. J Bone Miner Res 2023; 38: 278-87.
166) Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al. for the SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 741-7.
167) Merlijn T, Swart KM, van Schoor NM, et al. The Effect of a Screening and Treatment Program for the Prevention of Fractures in Older Women: A Randomized Pragmatic Trial. J Bone Miner Res 2019; 34: 1993-2000.
168) Rubin KH, Rothmann MJ, Holmberg T, et al. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study. Osteoporos Int 2018; 29: 567-78.
169) Merlijn T, Swart KMA, van der Horst HE, et al. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2020; 31: 251-7.
170) Discover the advantages of FRAXplus®. https://www.fraxplus.org/frax-plus
171) FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool. http://www.shef.ac.uk/FRAX/
172) 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.

第3章 骨粗鬆症の予防

A. 総　論

予防の意義と重要性

骨粗鬆症予防の観点から，成長期から思春期後半に獲得される最大骨量（PBM）を高めること，「骨貯金」が最も重要とされている。すなわち，「骨貯金」には骨発育のスパートする時期に適切な介入をすることが必要となる。

まず，骨発育の最大のスパートの時期は子宮内の妊娠後期（28週以降）の胎児期である。母親から娘への遺伝の影響は身長に次いで，骨密度への関与が2番目に大きく，60％と濃厚に遺伝する[1]。このことから，「小さく生んで，大きく育てる」などということは医学的にはあり得ないことで，通常は不可能である。次に出生後における乳幼児期の身体発育は思春期にも増して驚異的に大きいので，この時期の骨発育の重要性を忘れてはならない。さらに，小学校高学年時における運動量と骨密度は男女ともに相関し[2]，運動の種類では跳ぶ・跳ねるといった垂直荷重運動，特にハイインパクト運動であるジャンプ運動が骨に力学的刺激を与え，骨密度の獲得に最適である。女子では初経前からの数年間が骨密度獲得の臨界期である[3]。すなわち，小・中学生女子における荷重運動による骨の健康増進対策は必須である。

一方，男女共通の臓器の疾患のなかで骨粗鬆症は最も性差があり，患者の70％以上が女性で[4]，骨粗鬆症性骨折のなかで生命予後の最も悪い大腿骨近位部骨折患者の約80％が女性である[5]。なぜこのような性差が生じるかというと，男女の骨密度は45歳までは同程度であるが，エストロゲン値が低下し始める周閉経期から女性の骨密度は低下し，55歳以降は女性の骨密度の平均値は同年齢の男性の平均値−1SDにほぼ匹敵した低値となる[6]。そのため女性は男性に比して骨粗鬆症発症リスクが高く，骨折リスクも高くなることが想定される。わが国の女性では閉経前で月経正順であっても平均48歳になると，エストロゲン濃度の相対的低下で年間約1％，月経不順だと年間約2％骨密度は低下する[7]。さらに，閉経後年数別骨密度低下率は閉経後2年までに5.5％/2年，閉経後3～5年で4.5％/3年，閉経後6～10年で5％/5年低下するので，閉経後10年間に骨密度は約15％低下することが判明している[8]。

わが国の平均的女性の腰椎および大腿骨近位部骨密度は，65歳で若年成人平均値（YAM）の75％（−1.5 SD）となり，75歳ではYAMの70％（−2.5 SD）以下と，骨密度低値にて骨粗鬆症に罹患する。すなわち，75歳にて骨折はなくとも骨粗鬆症となり，健康寿命が阻害されることとなる。65歳でYAMの75％（−1.5 SD）以下はT値による累積罹患率の報告[9]から，5年でその10％が骨粗鬆症に罹患することが推測されている。つまり，65歳でYAMの75％（−1.5 SD）の場合，5年後の70歳でYAMの70％（−2.5 SD）以下となると想定されるため，太田らは65歳でYAMの75％（−1.5 SD）を＋5％上乗せしたYAMの80％の保持を目指す「65歳で80％（ローコをハッピー）」という先制的医療による予防的介入を提案している[10]。

また，先進諸国では人生100年時代が一世紀を経ずして到来することが予測され，健康寿命の延伸には非感染性疾患（non-communicable diseases: NCDs）対策が課題となっている[11]。WHOの当初の定義ではがん・糖尿病・循環器疾患・呼吸器疾患の4つをNCDsとしていた[12]。しかし，最近では認知症や骨粗鬆症なども該当するとされている。通常，NCDsは遺伝因子と環境因子の相互作用が考えられ，加齢も関係し，無症候期間が長いなどの特徴をもつ[13]。骨粗鬆症は薬物介入することによって治療の目的である骨折を50％以上から，最近では70％以上も低減することが可能となり，しかも早期介入効果も認められている。骨は骨ミネラル（骨密度）と1型コラーゲンを主成分とした骨基質からなる複合材料であるため，骨粗鬆症の個人における罹病性を単一な遺伝子で予測することは困難であると思われる。

そこで骨形成と骨吸収および骨質に関与する遺伝子群を同定し，発症前の異常を各種のマーカー（骨密度，骨代謝マーカー，骨代謝モジュレーター，骨形態計測値）でモニターして薬物介入を図る，他のNCDsにはない特異的な治療計画を立案できる可能性があるかもしれない。しかし，現時点では的確な遺伝子とマーカーは同定できないので，早期予防と長期継続治療などによる先制的治療がまず優先される。そしてCummingsも「骨粗鬆症治療のゴール到達」において，最近椎体骨折を発症した場合や70歳以上といった骨折リスクが高い例では，より高いゴール（Tスコア−2.0 SDを超す）設定が必要であるとしている[14]。この観点は，太田らの「65歳で80％（ローゴをハッピー）」と同じ理念と考える。

さらに北米閉経学会では骨粗鬆症治療目標2021として，40歳未満で閉経を迎えた早発閉経者やYAMの80％をわずかでも下回る閉経移行期のエストロゲン療法中止例で急激な骨量低下がある場合には，骨粗鬆症の診断基準を満たさずとも治療を行うことになった（**表3-1**）[15]。このように，少しでもリスクがあれば病態の確立を待たずに積極的に骨粗鬆症を予防する先制医療へと確実に変わった。

重篤な疾患といわれているheart attackやbrain attack，bone attackは，同様なQOLの低下，医療費の高騰，生命予後の不良を呈し，加えてロコモティブシンドロームとメタボリックシンドロームもその発症要因および終末像とほぼ同じだと評価されている（**図3-1**）[16]。わが国の「いつの間にか骨折」，IOFの2012年世界骨粗鬆症デーのキャンペーンテーマ“Stop At One: Make Your First Break Your Last”が提示されたが，骨折をこのように軽視することなく，骨粗鬆症も早期からの治療介入が不可欠となった。すなわち，人生100年時代の到来に向けて骨粗鬆症に対峙するためのAnti-aging対策として予防的な先制介入を考慮することは国内外を問わずいまや喫緊の課題となっている。

表3-1　北米閉経学会における骨粗鬆症治療目標2021（文献15より作成）

北米閉経学会では，以下の状態にある閉経後女性に骨量減少予防のための薬物療法を推奨している。

- 40歳未満で閉経を迎えた早発閉経者には，骨密度値に関係なく通常の閉経年齢（50.54歳）まで治療を行う。
- 骨密度値がTスコア−1未満（YAMの80％の正常をわずかでも逸脱する例）における，閉経移行期と比較的急激な骨量低下ないしエストロゲン療法中止例で急激な骨量低下がある場合には治療を行う。
- 骨密度値がTスコア−1未満（YAMの80％の正常をわずかでも逸脱する例）においては，家族歴に骨折があれば，骨粗鬆症治療の基準を満たしていなくても治療を行う。

北米では少しでもリスクがあれば，病態の確立を待たずに積極的に骨粗鬆症発症を予防する先制医療へと確実に変わった。

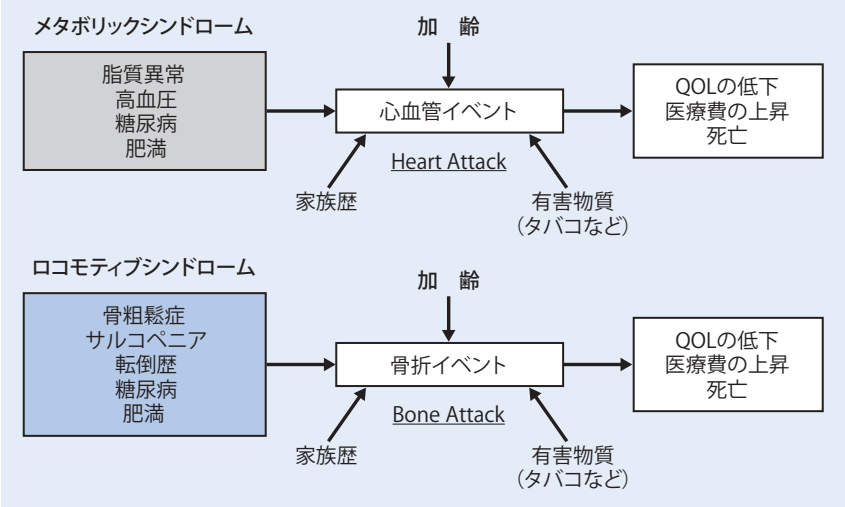


図3-1　メタボリックシンドローム，ロコモティブシンドロームの要因と終末像（文献16より引用）

© 2017 American Society for Bone and Mineral Research. Reproduced by permission of Oxford University Press.

身体発育と骨発育のライフステージ

骨はごく幼い時期，実際には子宮内の妊娠８週頃から形成されることから，骨粗鬆症は高齢期に結果の現れる胎児期疾患と考えられている。すなわち，母親の栄養不良状態は胎児の骨格の成長に影響を与え，さらに青年期のPBM獲得や閉経後の骨量減少，高齢期の大腿骨近位部骨折リスクなどとも関連づけられている。

このような考え方の基礎になったものとして，まずBarkerは胎児が子宮内で低栄養やストレスに曝されると成人病の素因が形成され，その後の生活習慣により成人病が発症するという成人病胎児期発症説（fetal origins of adult disease: FOAD）を提唱した[17]。しかしその後，FOAD説のみでは説明できない疫学研究結果が報告されるようになった[18, 19]。そこで，GluckmanらはFOAD説を発展させ，発達期の個体ではおかれた環境の変化に対応した不可逆的な変化が生じ，このような変化が発達の完了した時期の環境と適応すれば健康になり，適応しなければ成人期に種々の疾患を発症するというdevelopmental origins of health and disease（DOHaD）仮説を提唱した[20]。この仮説は今日では多くの研究者から支持され，学説として広く受け入れられている。低出生体重者は成人期に低骨密度傾向となることが複数の報告で判明している。このような事実があることに加え，骨粗鬆症の病態もDOHaDの概念に該当すると考えられ，胎内環境や出生時の体格が将来の骨粗鬆症の発症や骨折リスクに結びつくことも想定しうるであろう（**第３章B. 若年者における予防：最大骨量の決定因子**参照）。

また2024年度から開始された「健康日本21（第三次）」においても，女性健康課題として，20～30歳代女性のやせ（BMI 18.5未満）の減少（20歳代女性のやせの割合：現状21.5％，目標値15％）と，骨粗鬆症検診受診率の向上（現状５％前後，目標値15％）を掲げている[21]。

胎児期から思春期までの身体発育期の骨発育はミニモデリングのため，骨吸収を経ずに骨形成が誘導されるので，身体発育と骨発育が密接にシンクロナイズしている。したがって身体発育の指標を把握すれば，骨発育による骨密度を把握することが可能となる。この指標となるのは胎児期に超音波で把握可能なfemur length（大腿骨長）と，出生後は標準成長率曲線から得られる１年間に何センチ身長が伸びたかという身長の成長速度によって把握が可能である。

骨発育の最大のスパート時期は，大腿骨長から得られる妊娠第３期（妊娠28週から分娩まで）の胎児期で15倍となる。２番目の骨発育スパート時期は０～１歳までの乳児期で1.5倍，３番目は１～４歳の幼児期で1.3倍，４番目は10～17歳の思春期である。このように身体発育とともに骨発育は想像以上に早い時期から始まっている（**表3-2**）。

したがって，身体および骨発育のライフステージはその発育から胎児期・乳幼児期・思春期とそれ以降と分けて考えるのが妥当である。ヒトは身体の発育に合わせて骨の大きさや形を変えていくモデリングが必要であり，身体発育期には骨発育も同時に進行する。PBMを獲得すると身体発育とモデリングが終了し，古い骨と新しい骨の置き換えであるリモデリングが営まれるようになり，発育期におけるモデリングとは根本的な違いがある。なお，この発育期における骨代謝マーカーはモデリングを反映し，加齢による骨吸収の亢進による高代謝回転をはるかに上回るヒトのライフステージにおける最大の著明な高回転型を呈する[22]。

最大骨量到達年齢と骨量獲得状況

女性を対象とした研究[22]とその後の解析から，腰椎および大腿骨のPBM到達年齢はおおむね20歳頃であり，骨密度変化率から骨量獲得に最も効果のある時期は平均12歳である初経前後の10～14歳である。一方，骨量の約半分は幼児期までに獲得され，残りの半分は思春期以降にPBMに達するまでに獲得されるといわれている。さらに，女性では10.5～14.5歳の４年間でPBMの26％を獲得するとの報告がある[23]。

中高校生のデータとその後の解析によると，運

表3-2　身体発育と骨発育のスパート時期

- 最大のスパート時期は妊娠28週から分娩までの妊娠第３期の胎児期
- ２番目のスパートは０～１歳までの乳児期
- ３番目のスパートは１～４歳までの幼児期
- ４番目のスパートは10～17歳の思春期

身長は急激に伸びる時期が２回あり，それは乳児期の第一次性徴と思春期の第二次性徴である。思春期の急激な身長の伸びは「成長スパート」とよばれる。身長の発育である身体発育と骨発育はシンクロナイズしており，そのスパートは胎児期＞乳児期＞幼児期＞思春期の順で，かなり早い時期からである。成長度は妊娠第３期の胎児期が最も大きく15倍，次いで０～１歳までの乳児期が1.5倍，１～４歳が1.3倍で，成長度が一番小さいのは10～17歳の思春期である。

動の有無および時間は体格には影響しないが骨密度に影響し，栄養素ではカルシウム摂取量が骨密度に相関するが，運動時間のほうがより強く影響する[24]。骨量獲得のための運動は初経前では時間・強度が影響するが，初経後ではハイインパクトな垂直荷重系の運動が影響し，この傾向は終生持続する。したがって，初経の前後におけるエストロゲンの存在の有無で，効果ある運動の要素が異なる。以上が示すのは，女性ではエストロゲン分泌の増大する初経前後から卵巣機能の整う18歳までに，適切な運動による介入をすることで骨密度がより増大することである。

女性の人生晩年における健康格差は骨粗鬆症化を発端とする

人生晩年の健康格差は長命な女性を例にとるとわかりやすい。男女とも60歳以上を対象としたROADスタディのデータでは，骨粗鬆症，サルコペニア，フレイルの3疾患の合併率は骨粗鬆症が一番多く，次いでサルコペニア，フレイルの順であった[25, 26]。さらに一番合併率が高いのはロコモティブシンドロームの骨粗鬆症とサルコペニアで，一番合併率が低いのは，サルコペニアとフレイルであった。これらの3疾患の相互関係は骨粗鬆症の存在はサルコペニアの罹患を2.99倍，フレイルへの罹患を2.60倍上昇させたが，その逆は有意ではなく，サルコペニアとフレイル間の相互の罹患は有意ではなかった。これらの関係は男女合わせての傾向であるが，女性単独であれば，骨粗鬆症を起点として要介護となるサルコペニア，フレイルのダウンヒル・スパイラルがより顕著となるものと思われる。

これらを予防するには，骨の些細な老化の兆しである骨量低下を見逃さないで骨粗鬆症の早期治療を開始して継続することが，骨粗鬆症の罹患から脱却し，サルコペニア，フレイルを予防し，要支援・要介護を回避する決め手となる。もちろん，骨の健康に寄与する栄養を充足させるとともに低体重に陥らないこと，紫外線曝露をおこたらず，さらに垂直荷重方向の運動として「かかと落とし」の励行が望まれる。ただし，かかと落としに関しては担当医の合意のうえ，安全性を担保しての励行が望ましい。

足のかかとに垂直荷重方向の衝撃を与えて加速度センサーで測定すると，その衝撃は頭蓋骨に80％近く伝わることが確認されている。さらに，かかと落としでは3 Gの，10 cmの高さから下へ着地する「ミニジャンプ」では4 Gの重力が測定されている。

かかと落としの効果は，閉経後平均7年経過した50歳代の女性20例が1日50回を週1度1年間継続した結果，重力がかからない前腕骨の橈骨骨密度は低下したが，重力がかかった大腿骨転子部骨密度の低下はなかったという英国からの報告[27]が発端である。本来ならば加齢とともに骨密度は低下するところ，重力が骨にかかると骨組織は刺激を受けて大腿骨骨密度は低下しなかったという。

加齢に伴う骨密度の低下はある程度回避できないが，人生晩年の健康格差は骨粗鬆症が契機となると考えられる。座位行動が多い70歳代の男女299例が1年間定期的な有酸素運動，筋力運動，柔軟運動およびバランス運動などの身体活動を行う多成分運動を継続した直近の報告[28]では，大腿骨頚部骨密度の低下を抑制し，骨強度を維持できる可能性があるという。骨密度低下を抑制するカギは衝撃運動で，加速度計で測定した中等度から高強度の身体活動が重要で，非常に速いステップまたは軽い横跳びによる高強度の衝撃は，運動不足であった高齢者の骨の健康に有益としている。この高齢者の衝撃運動に関しては興味深いが，長期間における有効性と安全性についての追試が必要であろう。

B．若年者における予防

若年者における予防の意義

若年期における生活習慣，特に運動習慣と食習慣は成人後の生活習慣にも多大な影響を及ぼすとされるので，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有効であり，意義があるとされている。

最大骨量（PBM）に達する前の若年者では骨形成が骨吸収を上回り骨量は蓄積され，やがて 20 歳頃にPBMに達する。PBMが低いと骨粗鬆症の早期発症，骨折などによる身体障害による要介護やQOLの低下，さらには生命予後不良につながる。したがって，若年期にいかに十分な骨量を獲得するかが骨粗鬆症とそれに付随する疾患を予防するために重要な要素となりうる。若年期に高い骨密度を獲得しておくと，後年に骨密度の低下があっても，骨粗鬆症の発症や骨折閾値への到達を遅らせることが可能とされている（**第３章A. 総論：予防の意義と重要性**参照）。

最大骨量の決定因子

PBMとは一生のなかで最も高い骨量を称し，若くして安定した骨格状態に達したときに形成される骨組織の量のことである[29]。骨強度まで含むより広い意味でのPBMの概念には，骨密度だけでなく，微細構造や微細修復機構などの構造的強度をもたらす幾何学的特性なども含まれる。さらに，PBMという用語は個人にのみ適用され，集団には適用されないという意見もある。

PBMに到達する年齢は，欧州系の男性では 12.5 ～ 33 歳とされ[30]，成人の骨格の 95％以上は青年期の終わり[31]までに形成される。骨格のほとんどの部位において，骨量は 30 ～ 50 歳までは有意に増加することはなく，いくつかの横断的研究でさえ，大腿骨近位部骨密度は 20 歳代のはじめに低下し始めることが示されている[32]。20 歳から 44 歳までの健康な成人の骨密度の平均値をYAMというが，大腿骨近位部では腰椎に比し，20 歳以降の骨密度低下率が大きく[22]，わが国の原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）[33]でも国際基準に合わせる目的で，腰椎のYAMは 20 ～ 44 歳であるが，大腿骨近位部のYAMは 20 ～ 29 歳とした。このように腰椎および大腿骨近位部のYAMの開始年齢が 20 歳であることから，PBMの到達年齢は 20 歳と考えるのが妥当であろう。

PBMの決定因子は，内的要因と外的要因に分かれ，多岐にわたり，ホルモン背景･腸内細菌叢･体組成・喫煙・栄養（カルシウム，ビタミンD）・身体活動・生活習慣・遺伝など枚挙にいとまがなく，各要因がどのくらいPBMの形成に関与しているかについては依然として解明されていない。過去の研究では，18 ～ 80 歳の男女を対象とした 14 の研究から出生体重と大腿骨頚部骨密度との間に正相関が認められ，しかも女性のほうが強かったという[34]。なお，この仮説はスウェーデンで実施された 25 歳の女性 1,061 例を対象とするPEAK-25 研究でも確認されている[35]。なお，骨代謝調節に重要な役割を果たしているのは性ホルモンで，なかでもエストロゲンは骨芽細胞などから産生される破骨細胞形成性サイトカインRANKLの産生をコントロールすることによって破骨細胞の形成と骨吸収を抑制する[36]。一方，腸内細菌叢は結合組織や骨組織の代謝に一定の寄与をしており，腸内細菌叢が産生する短鎖脂肪酸が骨の成長を促進するIGF-1 を誘導することが報告されている[37]。

栄養に関しては，カルシウムとビタミンDが骨組織の質に寄与していることは疑いの余地がない。特に小児期および青年期に十分な量のカルシウムとビタミンDを摂取することが最も重要である。ビタミンDは，腸でのカルシウム吸収を促進させ，二次性副甲状腺機能亢進症を抑制し，骨吸収を減少させることにより，骨格の健康を支え，骨のミネラル化を改善することができる[38]。さらに，ビタミンDと組み合わせてカルシウム摂取量を増加させると，腸内細菌叢に害を与えることなく骨におけるミネラルの損失速度を低下させるという。Gouらは 8 ～ 11 歳の女児において，ビタミンDとマグネシウムの毎日の摂取が大腿骨頚部骨密度にプラスの効果をもたらすと報告している[39]。また，Zhouらは若い男性（16 ～ 18 歳）において，カルシウムとビタミンDの摂取量が

多いほど，大腿骨頚部骨密度が高いことを認めている[40]。

PBMの決定因子は多岐にわたる。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とされ[41, 42]，骨密度に対する遺伝の影響は大きく[43, 44]，PBMにおいてもしかりであろう。一方，栄養や身体活動および紫外線曝露などの生活習慣に起因する後天的因子もある[45]。そのため，遺伝と環境の両者を併せた骨密度管理が必要である。母子を対象としたわが国の2世代研究[1]では，初経前後とも娘の骨密度は母親の骨密度と相関係数0.254および0.301と有意に相関した。また，Runyanらは母子間の腰椎骨密度の遺伝率は70％としており[42]，2世代研究では初経前56％，初経後60％と近似している[1]。なお，母子に加え，血縁・同族関係にある祖母の骨密度も評価されているが，母親と祖母，孫娘と祖母の間に有意な相関は認められなかった[46]。孫娘と祖母では骨密度および生活習慣の相関はほとんどなくなり，母と祖母の骨密度の相関はBMIの相関よりも弱かった。母子と母と祖母では時間の経過とともに世代間の遺伝率は薄れることを予測している。

Q 介入のための適切な時期はあるか

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PBMを獲得することと，閉経後に必発する骨密度低下を可能な限り抑制することが重要である[22, 47, 48]。PBMが10％増加すれば，大多数の人における骨粗鬆症の発症を13年遅らせることができ[49]，その結果，将来の骨粗鬆症性骨折のリスクを減らすことができるといわれている。したがって，早期から骨粗鬆症を予防するために，個々のPBM値を求めて，不足をもたらす予測因子を分析し，その因子を消去することによって高いPBMの獲得を目指すことは骨粗鬆症予防に必須であると思われる。

骨密度は1～4歳と10～17歳の2つの時期に上昇し，思春期にスパートがみられることが報告されている[50, 51]。一方，日本人女性における骨密度の年齢別平均値に関する調査[22]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[22]。その研究では，12～84歳までの2,062例のボランティア女性に対して，DXAにて第2腰椎から第4腰椎の骨密度の平均値（L2～L4 BMD）を求め，分布図を得た（**図3-2**）。これにより，思春期に骨密度は高まり，およそ20歳で最大値に達し，40歳代前半までそれが持続し，閉経の前より低下することが判明した。大腿骨近位部骨密度は18歳時に最大値0.934 ± 0.116 g/cm²が得られた。大腿骨近位部では腰椎に比し，20歳以降の骨密度低下率が大きいという。このデータなどから，わが国における原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）では国際基準と同様，大腿骨近位部骨密度のYAMの値

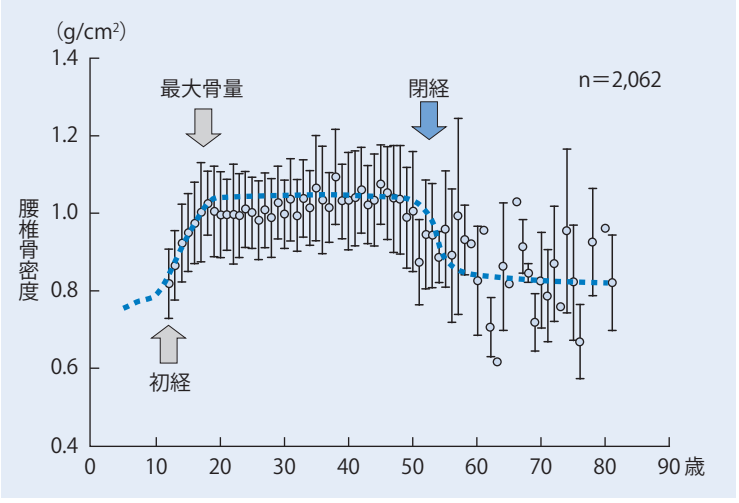


図3-2　女性における腰椎骨密度の年齢分布（獲得から喪失まで）
（文献22より作成）

は20～29歳とした[33]。一方，腰椎（L2～L4）骨密度は29歳時に最大値1.027 ± 0.095 g/cm²が得られたが，その99.8％が18歳時に獲得されていた[22]。

加えて，骨代謝マーカーである骨型アルカリホスファターゼ（BAP），Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）の上昇は18歳に基準値まで低下することも，18歳がPBM獲得年齢であることを支持するものであった[22]。このことから，より高いPBM獲得のための最も効果的な介入時期は少なくとも18歳以前にあることが判明している。

Q 効率のよい介入方法はあるか

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されており[52]，栄養素ではカルシウム摂取が[53-57]，身体活動では垂直荷重運動の励行が高い骨密度獲得に重要であるとされている[58-60]。

週1～2回の運動は，思春期の男女ともに骨密度に好影響を与える[61]。学校での運動は，小児や思春期の骨密度を増大させるのに効果的であるが，高負荷のジャンプなどの高強度の運動を含むべきである[62]。週3回，40分間のボールを使用した身体活動またはサーキット・ストレングス・トレーニングは，8～10歳の小児の骨の石灰化および下半身の筋力の各種の側面を改善することから，よく組織された集中的な体育授業は，小児の筋骨格系の発達および幼少期の健康にプラスの影響を与えることが示唆される[63]。

ビタミンD欠乏や不足は若年者でもみられ，PBMに達した若年女性（20.6 ± 1.4歳）の25（OH）D値も18.7 ± 4.8 ng/mLと充足はみられなかった[64]。さらに15 ng/mL未満ではintact PTH値は有意な高値となり，一方25 ng/mL以上では腰椎骨密度は有意な高値を示した[64]。若年女性における25（OH）D低値は高いPBM獲得の妨げになりうる。

なお，この研究からビタミンDの欠乏に関する日本人におけるカットオフ値である25（OH）D値20 ng/mL未満[65]を回避すべきビタミンDの摂取量は11.6 μg/日であったが，当時の日本人の食事摂取基準（2015年版）のビタミンD目安量は5.5 μg/日と半分以下であった。このことは食事からのビタミンD摂取不足を示している。

また，若年者は紫外線でビタミンDに変わりうるプロビタミンD_3（7-デヒドロコレステロール）を高齢者の2倍以上保有していることから[66]，本来ならば若年者は紫外線曝露でビタミンDが補充されるが，日焼け止めによる紫外線防御によって十分に補充されていないことも想定される。事実，日本人における25（OH）D値の充足値30 ng/mL以上[64]を充たすものは本研究対象者320例中わずか2例にすぎなかった。2024年4月から開始された健康日本（第三次）でも若年女性による「やせの減少」の回避が取り上げられているが，若年女性の「やせ願望」同様，「色白願望」はやがて将来の骨粗鬆症発症リスクにつながることが予想される。

また最近の調査研究から，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[24]，「若年女性のやせ」が解決できていない現

表3-3　娘の骨密度への影響因子（文献1より引用）

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

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

在において，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要素のなかで「時間の因子」が最も強かった。

さらに母子を対象とした2世代研究から，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3-3**）[1]。

栄養が充足している場合，少なくとも18歳以前の12～17歳にジャンプを伴う垂直荷重方向の強度な運動を行うことが，PBMの獲得に効果的である。なお，1～4歳は身体発育が最も顕著な時期で骨発育も同等と予測されるが，どのような内容の運動が好ましいのか具体的なエビデンスは現状ではない。しかし文部科学省の幼児期運動指針によれば，「幼児期において，遊びを中心とする身体活動を十分に行うことは，多様な動きを身に付けるだけでなく，心肺機能や骨形成にも寄与するなど，生涯にわたって健康を維持したり，何事にも積極的に取り組む意欲を育んだりするなど，豊かな人生を送るための基盤づくりとなる」と幼児期における運動の意義を取り上げている[67]。

C．中高年者における予防

体重管理と骨折発生率

体重と骨折リスクに関する広島の被爆生存者コホートを含む 12 のコホート研究のメタ解析[68]によれば，ベースラインのBMIが低下するほど，骨粗鬆症性骨折のリスクが増大し，特に大腿骨近位部骨折のリスク上昇の度合いが大きかった。BMI 25 を基準にすると，骨粗鬆症性骨折のリスクは，BMI 20 で 27％上昇しBMI 30 で 11％低下，大腿骨近位部骨折のリスクはBMI 20 で 95％上昇しBMI 30 で 17％低下していた[68]。

その後に報告されたわが国のコホート 2 つを含む 25 の前向きコホートを用いた女性 220 万人年のメタ解析[69]によれば，BMI 25 を基準にすると，やせは骨粗鬆症性骨折と大腿骨近位部骨折とのリスクを上昇させ，肥満はリスクを低下させた。骨密度を調整すると，骨粗鬆症性骨折では弱いながらも関連が逆転した。また，やせでは下腿骨折のリスクが低下し，肥満では上腕骨骨折のリスクが上昇した。やせは下腿を除く長管骨骨折のリスクを上昇させるので，頻度の低い下腿骨折を防ぐためにやせを推奨する選択肢はない。体重変化と大腿骨近位部骨折の関連についてのメタ解析では，体重が減少した場合に大腿骨近位部骨折リスクが 84％上昇し，増加した場合では 27％減少していた[70]。なお，6 割以上のコホートが体重変化を 10％以上として検討していた[70]。しかし，わが国と韓国を含む 3 つのコホート研究を併せた約 320 万人年の閉経女性のメタ解析では，肥満（BMI 30 以上）では椎体骨折リスクが 15％上昇していた[71]。この検討に用いられたコホート研究[72]で，閉経後日本人女性の椎体骨折はBMI ≧ 25 群で 18.5 ≦ BMI ＜ 25 群より 64％増加していたので，過体重も推奨できない。

栄養指導と骨密度

骨粗鬆症予防のための患者教育に関するRCTがレビューされているが[73]，骨密度をアウトカムにした研究はきわめて少ない。栄養摂取指導・教育の有効性を評価した試験で，カルシウム摂取が 400 mg/日未満の閉経後女性に 800 mg/日の摂取を目指し，地域に合った実行可能な内容で，実習を含む教育を 18 ヵ月間継続した介入研究では，介入群で血清PTHが低下し，SOSが有意に上昇していた[74]。対象者の行動変容ステージなどを加味し綿密にデザインされた栄養指導を継続的に行えば，骨密度の改善に結びつくと考えられる。

運動指導と骨密度

閉経女性における 43 のRCTのメタ解析で，運動負荷が軽度・中等度・高度いずれの運動実施群でも対照群に比べて腰椎の骨密度の改善の度合いが大きく，高負荷運動ではその度合いが軽・中等度負荷運動群に比べて大きかった[75]。大腿骨頚部については，高負荷運動を用いたRCTは少なく有意差を認めなかったが，軽・中等度負荷運動で同様に効果を認めた[75]。中高年男性を対象とした 10 のRCTのメタ解析[76]で，運動実施群では対照群に比べて腰椎骨密度が改善する傾向を認め，大腿骨頚部および大腿骨近位部では有意な差を認めた。介入期間については，中高年男性では 1 年以上のRCTで有意な腰椎・大腿骨頚部骨密度改善を認めた[76]。運動の種類については，閉経女性では，中等度負荷運動のRCTのサブ解析[75]で，筋肉に負荷をかける動きを繰り返し行うスクワットなどのレジスタンス運動と，衝撃のあるランニングなどのハイインパクト運動を組み合わせた介入試験の腰椎および大腿骨近位部骨密度の対照群に比較した改善の度合いが，ハイインパクト運動のみ用いた介入試験に比べて大きく，中高年男性の大腿骨頚部骨密度についてもレジスタンスとハイインパクトの組み合わせで同様な結果であった[76]。

運動プログラムの頻度については，骨粗鬆症治療薬処方患者を対象者とした研究を含む 7 つの比較対照研究のメタ解析で，運動プログラム実施頻度が 1 週間 1 回の群に比べて 2 回以上の群における介入前後の骨密度が大腿骨近位部では有意差はなかったが，腰椎で有意に上昇していた[77]。骨折をアウトカムとした比較対照研究のメタ解析のサブ解析で，指導つきの運動介入プログラム実施では，主要骨粗鬆症性骨折の頻度が有意に低下した[78]。また，水中運動については，骨粗鬆症

治療薬処方患者を対象とした研究を含む10の比較対照研究のメタ解析で，水中運動介入群では運動介入なしの対照群に比べて腰椎の骨密度の改善の度合いが大きく，大腿骨頚部でも同様な結果であった[79]。歩行については，閉経女性における比較対照試験のメタ解析のサブ解析で，6ヵ月以上の介入試験で歩行実施群では対照群に比べて腰椎では認められないものの大腿骨頚部の骨密度の改善度合いが大きかった[80]。

以上より，高負荷運動のほうが骨密度に対する効果が大きい可能性はあるが，低・中等度負荷運動でも効果は期待できる。また，運動指導を週2回以上，運動指導の期間を長くすることが効果を高めることが示唆される。

喫煙，過度の飲酒と骨折発生率

女性の10の前向きコホート研究のメタ解析で，喫煙未経験者に比べて喫煙者では大腿骨近位部骨折リスクが30％有意に高く，このうち7つの研究のサブ解析で喫煙未経験者に比べて過去の喫煙者のリスク上昇は2％だった[81]。利用可能な研究数は少ないが，禁煙からの期間別でみると喫煙者に比べて禁煙10年以上で骨折リスクの低下を認めた[81]。男性の12の前向きコホート研究のメタ解析で喫煙未経験者に比べて喫煙者では大腿骨近位部骨折リスクが47％有意に高く，サブ解析で過去の喫煙者では15％高い傾向だった[82]。喫煙女性の大腿骨近位部骨折リスクを年齢階級別にみたメタ解析で，60歳以降で年齢階級が上がるごとに喫煙と骨折の関連が強く[83]，禁煙からの期間と骨折リスク低下に関するエビデンスは乏しいことからも，禁煙の有効性とともに喫煙を開始しない重要性が示唆される。

44の前向きコホート研究のメタ解析で，1日のエタノール摂取量と骨粗鬆症性骨折および大腿骨近位部骨折リスクの関連はJ-shapeを示し，エタノール摂取量22 g/日以下の飲酒でリスクが最も低くそれ以上では量反応性にリスクが上昇し，骨粗鬆症性骨折リスクはエタノール摂取量14 g/日増加ごとに6％上昇した[84]。なお，11の観察研究のメタ解析で，非飲酒者に比べてエタノール摂取量28 g/日以下の飲酒者で大腿骨頚部および椎体の骨密度が有意に高かった[85]。エタノール摂取量14 g/日増加ごとの骨粗鬆症性骨折リスクは，性別でみると男性6％，女性7％で，年齢区分別では60歳未満で6％，60歳以上では3％であった[84]。

以上より，中高年においては男女とも飲酒はエタノール量で1日22 g以下が骨折予防につながることが示唆される。

D．転倒リスク評価と転倒予防

転倒の危険因子

転倒の危険因子は内的要因と外的要因に分類される[86]。内的要因は個人に起因する要因であり，たとえば機能・能力，慢性疾患，歩行障害などが含まれる（**表 3-4**）[87,88]。外的要因はそれ以外の環境や状況に起因する要因であり，足に合わない履物，滑りやすい床，つまずきやすい環境，手すりのない階段，不安定な家具，照明の不備などである[87]。転倒予防では個別に修正可能な危険因子を特定して修正することで，転倒リスクの最小化に働きかける。

ビタミンＤ服用と転倒予防

高齢者全体に対して，ビタミンＤ単独の服用が転倒や骨折を減らす明確なエビデンスはないが[89-94]，ビタミンＤが不足している対象者に対する補充や[89,90,95]，カルシウムと併せた服用[89,90,93,96]では複数のシステマティックレビューで転倒と骨折のリスク軽減効果が報告されている。ビタミンＤの補充方法に関しては一定の見解が得られていないが，近年のシステマティックレビューでは服用する量や頻度は転倒や骨折の軽減に影響がないことが示されており[90,92]，高濃度のビタミンＤ服用による有害性の有無についての議論がある[97-99]。近年報告された大規模なRCT[98]では，米国の 50 歳以上の地域住民 2 万 5,871 例を対象に毎日ビタミンD_3 を 2,000 IU摂取することによる転倒予防への効果を約 5 年間調査している。この研究では，介入群と対照（プラセボ）群の間で身体活動や神経学的・視覚的障害などの転倒リスクに関連する因子が均衡な状態で，ビタミンＤの転倒に与える有意な効果や有害性はないことが報告されており，サブグループ解析では対象者のベースラインの年齢，性別，血清 25（OH）Ｄ濃度などの各特性による効果の明らかな違いはなかった。ビタミンＤの服用に関しては今後さらなる調査・検討が必要である。

転倒予防に有効な介入

地域在住の高齢者を対象にした転倒予防介入のシステマティックレビューで有意な効果が示された主要な介入を**表 3-5** に示す[94]。運動は集団や個別での実施にかかわらず効果がある。運動内容ごとに効果を検証した別のシステマティックレビューでは，バランス訓練･課題指向的機能訓練，太極拳，2 種以上の運動を組み合わせた複合的な運動の効果が示されており，筋力増強運動や歩行訓練単独の効果は明らかではない（**表 3-6**）[100]。

家屋評価とその結果に基づく環境・行動の修正は転倒を減らす。環境への転倒予防介入に関する最新のシステマティックレビューによると，家屋環境の修正と行動変容を含む介入は転倒を減少させ（発生率比：IRR 0.74，95 % CI：0.61 ～ 0.91），転倒リスクの高い対象者に限定すると効果は高まる（IRR 0.62，95 % CI：0.56 ～ 0.70）[101]。

個別に対象者の転倒リスクを評価し，その結果に基づいて行われる多面的介入は転倒率を減少させる。介入方法は，実際に直接介入する方法と，適切な機関への紹介などの間接介入の 2 通りがあ

表 3-4　地域高齢者の転倒における主要な内的危険因子（文献 88 より作成）

OR＞2.0	OR 1.5 ～ 2.0	OR＜1.5
末梢神経障害 パーキンソン病 認知機能障害 脳卒中 歩行障害 めまい	関節炎 フレイル（体重減少，主観的疲労感，筋力低下，歩行速度の低下，身体活動の低下） 起立性低血圧 失禁 視覚障害 聴覚障害 疼痛	糖尿病 心疾患 BMI低値（≦ 18.5） BMI高値（≧ 37）

表3-5　地域高齢者に対する主な転倒・転倒時骨折予防の介入効果（文献94より作成）

介入の種類	参加者（試験数）	転倒率 RR［95％ CI］	参加者（試験数）	転倒者数 RR［95％ CI］	参加者（試験数）	骨折者数 RR［95％ CI］
運動全体	—	—	—	—	810（6）	0.34［0.18，0.63］
グループ運動（複数要素）	3,622（16）	0.71［0.63，0.82］	5,333（22）	0.85［0.76，0.96］	—	—
在宅での運動（複数要素）	951（7）	0.68［0.58，0.80］	714（6）	0.78［0.64，0.94］	—	—
太極拳	1,563（5）	0.72［0.52，1.00］	1,625（6）	0.71［0.57，0.87］	—	—
向精神薬の漸減	93（1）	0.34［0.16，0.73］	93（1）	0.61［0.32，1.17］	—	—
家庭医への内服処方指導	—	—	659（1）	0.61［0.41，0.91］	—	—
頚動脈洞過敏症に対するペースメーカー	349（3）	0.73［0.57，0.93］	178（2）	1.20［0.92，1.55］	171（1）	0.78［0.18，3.39］
初回の白内障手術	306（1）	0.66［0.45，0.95］	306（1）	0.95［0.68，1.33］	306（1）	0.33［0.10，1.05］
家屋環境の評価と修正	4,208（6）	0.81［0.68，0.97］	4,051（7）	0.88［0.80，0.96］	360（1）	1.32［0.30，5.87］
積雪地帯での靴に滑り止め装置	109（1）	0.42［0.22，0.78］	—	—	—	—
足の疼痛に対する多面的介入	305（1）	0.64［0.45，0.91］	305（1）	0.85［0.66，1.10］	305（1）	0.14［0.02，1.05］
リスク評価に基づく多面的介入	9,503（19）	0.76［0.67，0.86］	13,617（34）	0.93［0.86，1.02］	3,808（11）	0.84［0.67，1.05］

表3-6　運動プログラム内容別の転倒・転倒時骨折予防の効果（文献100より作成）

	転倒率RR［95％ CI］	転倒者数RR［95％ CI］	骨折者数RR［95％ CI］
運動全体	0.77［0.71，0.83］	0.85［0.81，0.89］	0.73［0.56，0.95］
バランス訓練・課題指向的機能訓練	0.76［0.70，0.81］	0.87［0.82，0.91］	0.44［0.25，0.76］
筋力増強運動	1.14［0.67，1.97］	0.81［0.57，1.15］	0.97［0.14，6.49］
太極拳・気功	0.81［0.67，0.99］	0.80［0.70，0.91］	—
ダンス	1.34［0.98，1.83］	1.35［0.83，2.20］	—
歩行訓練	1.14［0.66，1.97］	1.05［0.71，1.54］	0.66［0.11，3.76］
複合的な運動	0.66［0.50，0.88］	0.78［0.64，0.96］	0.85［0.62，1.16］

る。両者ともに転倒を減少させるが，直接介入までをプログラムに含めているほうが効果は高い[94]。対象者全員に対して画一的に行われる複数要素を含む介入では，運動ともう一つの要素（教育，自宅内安全，栄養，心理学的介入）で構成されることが多く，転倒を減少させる（RR 0.82，95％ CI：0.74～0.90，IRR 0.74，95％ CI：0.60～0.91）[102]。また，従来は複数要素を含む介入を全体として効果の検証をしていたが，近年ではネットワークメタ解析により介入を構成する要素を個別に切り分けて効果量を算出し，個々の危険因子の最適な組み合わせの効果が検討されている[103, 104]。

転倒時の骨折予防に有効な介入

転倒時の骨折予防に対する効果が明らかな介入は運動であり[91, 94, 105]，バランス訓練・課題指向的な機能訓練は半数以上の骨折を減少させる（RR

0.44，95％CI：0.25～0.76）[100]。対象者個別の転倒危険因子の同定と，それに対応する介入による多面的介入の効果を検証したシステマティックレビューでは，検出バイアスのリスクが低い試験に限定すると骨折の約半数を減少させる効果が示されている（RR 0.47，95％CI：0.24～0.93）[102]。

ヒッププロテクターの着用は不快感や排泄時の脱着などの理由により[106]，遵守率が低いことが課題であるが[107]，装着の遵守率が高い状態では効果が高い[108]。衝撃吸収性能を有する床材は転倒時の外傷のリスクを軽減させる可能性が示唆され，今後さらに質の高い研究が必要とされている[109, 110]。

E．骨粗鬆症検診

骨密度低値と骨折リスクの上昇

骨密度が低下するほど，骨折リスクが上昇することは多くのコホート研究によって報告されている。12のコホート研究のメタ解析[111]によれば，DXAによる大腿骨頚部骨密度の1 SD低下あたりの大腿骨近位部骨折リスクは2.21倍，骨粗鬆症性骨折リスクは1.56倍，全骨折リスクは1.46倍と報告されている。このリスク比に男女で有意差はないが，若年ほど大きく，また低骨密度ほど大きくなった。

ただし集団レベルでみると，骨密度が骨粗鬆症域よりも低骨密度域の人数のほうがはるかに多いので，骨折数は前者よりも後者から生じるほうが多くなる[111]。したがって，骨密度だけで骨折リスクを評価すると骨折例の見逃しが多くなる。これを改善するには骨密度以外の骨折の危険因子を加味した骨折リスク評価法が必要になる。

FRAX®の推定骨折確率と実際の骨折確率

FRAX®の骨折リスクスコアの計算法の開発には広島・長崎の成人健康調査（Adult Health Study: AHS）[112, 113]が用いられており，基準となる骨折発生率と生存確率は日本人のデータである[114]。したがって日本人の特性も反映されているが，開発データの主体は白人のものである。有効性の検証コホートに和歌山県のMiyama研究[115]が使われており，総合骨折リスク1 SD上昇あたりの実際の骨折リスク上昇は約3倍で，他の検証コホートよりも大きかった[114]。これは，FRAX®では日本人の骨折リスクを低く見積もる可能性を示唆している。しかし，Japanese Population-based Osteoporosis（JPOS）コホート研究の10年追跡データによれば，FRAX®による主要骨粗鬆症性骨折の推定骨折確率と10年間の実測発生率はおおむね一致していた[116]。

主要骨粗鬆症性骨折の推定確率で同骨折の発生を予測する性能を検討した研究では，ROC曲線下面積（area under the curve: AUC）は骨密度を含むFRAX®で0.69，含まないFRAX®では0.67だった[116]。同様の検討をした8件のコホート研究のメタ解析でも，AUCは骨密度を含むFRAX®で0.69，含まないFRAX®では0.67，大腿骨近位部骨折についてはそれぞれ0.82と0.80だった[117]。大腿骨近位部骨折では予測値と実測値がよく一致している。また，いずれの骨折の場合も，推定骨折確率のAUCに骨密度の有無で有意差はなく，骨密度を含まないFRAX®を検診に使用できる可能性が示唆された。

骨粗鬆症検診と骨折発生率

現行の骨粗鬆症検診は，健康増進法によって市町村が40歳から70歳までの5歳きざみの節目年齢の女性を対象に行っており，**図3-3**の流れと基準に従って，異常なし・要指導・要精検に分類してそれぞれ必要な介入を実施する[118]。問題は高骨折リスクのスクリーニングではないこと，節目検診のため対象年齢時に受診しないと5年後まで受診できないこと，骨折リスクが上昇する70歳を超えた高齢者や男性が対象でないこと，結果は骨密度で判定され，骨折既往など骨折の危険因子が十分に考慮されていないこと，などである。

骨粗鬆症を早期に発見する目的は骨折予防なので，骨粗鬆症検診の有効性は骨折発生率が低下することで評価される。大腿骨近位部骨密度を測定し，その結果を本人と主治医に通知した65歳以上の男女1,422人と，そのような検診をしなかった別の地域在住の1,685人を6年間追跡したコホート研究では，性別と検診受診の傾向スコアを調整した大腿骨近位部骨折のHRは検診群で0.64と有意に低く，骨密度測定の有効性が示唆された[119]。

しかし，45～54歳の女性4,800人を無作為に2群に分け，一方に腰椎・大腿骨近位部の骨密度測定後，下位4分の1に家庭医を通じて女性ホルモン補充療法を推奨し，他方は放置して9年後に骨折の発生状況を郵送調査したRCTによると，per protocol解析では骨密度測定群で25.9％の有意な骨折リスクの低下を認めたが，intention-to-treat（ITT）解析ではリスクの低下は20.9％にとどまり，有意でなかった[120]。この試験では対象者

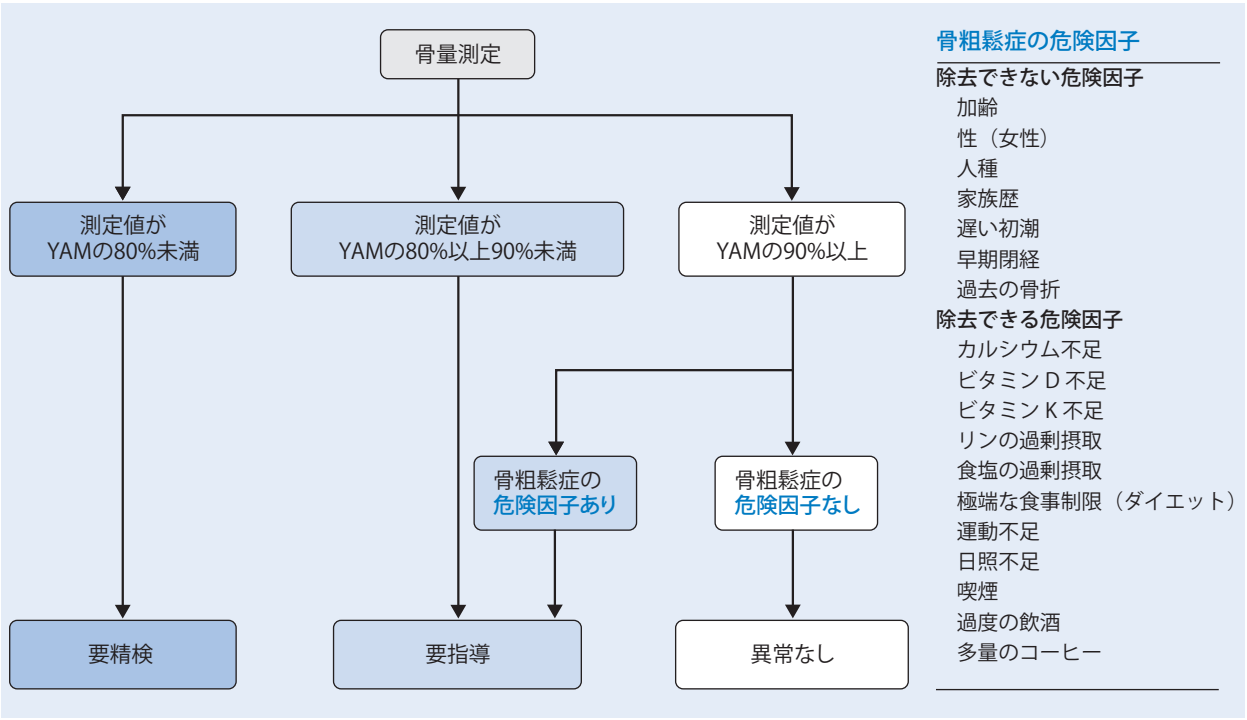


図3-3　骨粗鬆症検診の判定基準のフローチャート（文献118より引用）

が若く，骨折発生率が低いために検出力が低くなっており，65歳以上の女性を対象としていた場合は，20％程度のリスク低下でも有意になったと考えられる。

骨密度を含まないFRAX®を検診に用いた場合の有効性を検証したRCTであるSCOOP研究[121]では，家庭医に登録された70～85歳の女性1万2,495人を無作為に検診群と対照群に割り付けた。検診群では骨密度を含まないFRAX®で大腿骨近位部骨折確率を求め，基準を超えた場合に大腿骨近位部骨密度測定を勧めた。次にその骨密度を含めたFRAX®で同骨折確率を計算し，それが基準値を超えた場合は治療について家庭医と相談するよう勧め，対照群は放置していずれも5年間追跡された。その結果，大腿骨近位部骨折のHRは0.72で有意に低下したが，骨粗鬆症性骨折では0.94で有意ではなかった。同様のRCTはほかに2件あり[122, 123]，いずれもITT解析では検診群での有意な骨折リスクの低下は認められなかったが，この3件のRCTのメタ解析では，大腿骨近位部骨折では20％，主要骨粗鬆症性骨折では9％の有意な骨折リスクの低下が認められた[124]。以上は骨密度を含まないFRAX®を骨粗鬆症検診で用いた場合の有効性を示唆している。

Q 検診に適した検査法はあるか

骨粗鬆症検診に適した検査は，信頼性，有効性，安全性が高く，簡便で経済的なものである。前述のように，DXAによる大腿骨近位部骨密度測定は信頼性が高く有効で安全な検査であるが，簡便性と経済性ではQUSやRAが勝る。

QUSは骨粗鬆症検診で最も広く使われている。SOSや広帯域超音波減衰係数(broadband ultrasound attenuation: BUA)の低値がその後の骨折リスクの高値と有意に関連するという多くのコホート研究があり，9件のコホート研究の個人データを用いたメタ解析では，SOSの1 SD低下あたりの骨粗鬆症性骨折リスクは1.42倍，BUAでは1.45倍と報告され[125]，他のメタ解析でも同様の結果であった[126]。しかし，QUS値には低温ほどSOSが大きいという温度特性があり，これによりSOSには冬に高く，夏に低いという季節差が生じる[127]。また，標準化した精度(変動係数)はSOSで4.61％，BUAでは5.11％と大きく[128]，これらはQUSの厳格な温度管理と精度管理の必要性を示している。なお，近年は温度補正機能のあるQUSの装置も出てきている。

MDはRAの一種で，中手骨のX線像上での濃

度を測定する。ハワイ在住の日系男性509人を平均2.7年追跡したコホート研究[129]では，骨密度1SD低下あたりの骨折リスクは椎体で1.71倍，非椎体で1.49倍の有意な骨折リスク上昇を示したが，MDの有効性を検証したコホート研究は少なく，エビデンスは十分ではない。

OSTAは骨密度測定の必要な骨粗鬆症の高リスク者をスクリーニングするもので，（体重［kg］－年齢）×0.2の小数点以下を切り捨て，＜−4を高リスク，−1～−4を中リスク，＞−1を低リスクと判定する[130]。−1以下を陽性とすると，日本人閉経女性では大腿骨頚部骨密度での骨粗鬆症を基準として，感度88％，特異度43％であった[130]。男性でも同様の有効性が報告されている[131]。

まとめ

現行の骨粗鬆症検診は，地域住民を対象に骨粗鬆症の高リスク者の早期発見を目的とする。そのため骨粗鬆症の診断基準とは異なり，骨粗鬆症検診では腰椎や大腿骨近位部の骨密度ではなく，測定がより簡便な末梢骨骨密度やQUSを用いる。判定基準も見逃しを減らすため，YAMの80％を採用している。一方，骨粗鬆症対策の目標は骨折予防であるが，現行の検診で骨折を減らせるエビデンスは十分ではないので，今後はエビデンスのあるFRAX®のような骨折リスク評価法の活用を図ることが考えられる。

第3章文献

1） 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.
2） Tamaki J, Ikeda Y, Morita A, et al. Which element of physical activity is more important for determining bone growth in Japanese children and adolescents: the degree of impact, the period, the frequency, or the daily duration of physical activity? J Bone Miner Metab 2008; 26: 366-72.
3） 日本臨床スポーツ医学会学術委員会整形外科部会. 子供の運動をスポーツ医学の立場から考える～小・中学生の身体活動が運動器に与える効果～. https://www.rinspo.jp/files/proposal.pdf
4） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, 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.
5） Hagino H, Katagiri H, Okano T, et al. Increasing incidence of hip fracture in Tottori Prefecture, Japan: trend from 1986 to 2001. Osteoporos Int 2005; 16: 1963-8.
6） Orimo H, Sugioka Y, Fukunaga M, et al. Diagnostic criteria of primary osteoporosis. J Bone Miner Metab 1998; 16: 139-50.
7） Komukai S, Ohta H, Makita K, et al. One-year spinal bone change in pre- and perimenopausal Japanese women. A prospective observational study. Horm Res 2003; 59: 79-84.
8） 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会. 平成6年度専門委員会報告. 日産婦誌 1995; 47: 1191-2.
9） Gourlay ML, Fine JP, Preisser JS, et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. N Engl J Med 2012; 366: 225-33.
10） 太田博明，太田郁子. 女性における骨の健康～女性がよりよく生きるための方策. Loco Cure 2020; 6: 41-7.
11） Human Mortality Database. https://www.mortality.org/
12） World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236
13） World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. https://www.who.int/publications/i/item/9789241564854
14） Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. J Bone Miner Res 2017; 32: 3-10.
15） Management of osteoporosis in postmenopausal women: the 2021 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2021; 28: 973-97.
16） Binkley N, Blank RD, Leslie WD, et al. Osteoporosis in Crisis: It's Time to Focus on Fracture. J Bone Miner Res 2017; 32: 1391-4.
17） Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ 1990; 301: 1111.
18） Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993; 36: 62-7.
19） Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. Premature birth and later insulin resistance. N Engl J Med 2004;

351: 2179-86.
20） Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science 2004; 305: 1733-6.
21） 厚生労働省．令和５年度第１回食育推進評価専門委員会：健康日本（第三次）について．https://www.maff.go.jp/j/syokuiku/kaigi/attach/pdf/230906-17.pdf
22） 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.
23） Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, et al. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. J Bone Miner Res 1999; 14: 1672-9.
24） 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.
25） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. Osteoporos Int 2017; 28: 189-99.
26） Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. Osteoporos Int 2018; 29: 2181-90.
27） 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.
28） Savikangas T, Suominen TH, Alén M, et al. Changes in femoral neck bone mineral density and structural strength during a 12-month multicomponent exercise intervention among older adults – Does accelerometer-measured physical activity matter? Bone 2024; 178: 116951.
29） Chew CK, Clarke BL. Causes of low peak bone mass in women. Maturitas 2018; 111: 61-8.
30） Xue S, Kemal O, Lu M, et al. Age at attainment of peak bone mineral density and its associated factors: The National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2014. Bone 2020; 131: 115163.
31） Loftus A, Cappariello A, George C, et al. Extracellular Vesicles From Osteotropic Breast Cancer Cells Affect Bone Resident Cells. J Bone Miner Res 2020; 35: 396-412.
32） Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan—from growth to senescence. Nat Rev Endocrinol 2015; 11: 513-21.
33） 日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会．原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）．Osteoporo Jpn 2013; 21: 9-21.
34） Baird J, Kurshid MA, Kim M, et al. Does birthweight predict bone mass in adulthood? A systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2011; 22: 1323-34.
35） Callréus M, McGuigan F, Åkesson K. Birth weight is more important for peak bone mineral content than for bone density: the PEAK-25 study of 1,061 young adult women. Osteoporos Int 2013; 24: 1347-55.
36） Almeida M, Laurent MR, Dubois V, et al. Estrogens and Androgens in Skeletal Physiology and Pathophysiology. Physiol Rev 2017; 97: 135-87.
37） Yan J, Charles JF. Gut Microbiome and Bone: to Build, Destroy, or Both? Curr Osteoporos Rep 2017; 15: 376-84.
38） LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. N Engl J Med 2022; 387: 299-309.
39） Gou GH, Tseng FJ, Wang SH, et al. Nutritional factors associated with femoral neck bone mineral density in children and adolescents. BMC Musculoskelet Disord 2019; 20: 520.
40） Zhou W, Langsetmo L, Berger C, et al. CaMos Research Group. Longitudinal changes in calcium and vitamin D intakes and relationship to bone mineral density in a prospective population-based study: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). J Musculoskelet Neuronal Interact 2013; 13: 470-9.
41） 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.
42） 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.
43） 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.
44） Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, et al. Peak bone mass. Osteoporos Int 2000; 11: 985-1009.
45） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会．骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版．ライフサイエンス出版; 2006.
46） 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.
47） Bachrach LK. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence. Trends Endocrinol Metab 2001; 12: 22-8.
48） Southard RN, Morris JD, Mahan JD, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. Radiology 1991; 179: 735-8.
49） Hernandez CJ, Beaupré GS, Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14: 843-7.
50） Ilich JZ, Badenhop NE, Matkovic V. Primary

prevention of osteoporosis: pediatric approach to disease of the elderly. Womens Health Issues 1996; 6: 194-203.
51) Carrié Fässler AL, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 811-24.
52) Golden NH. Bones and Birth Control in Adolescent Girls. J Pediatr Adolesc Gynecol 2020; 33: 249-54.
53) Hadji P, Colli E, Regidor PA. Bone health in estrogen-free contraception. Osteoporos Int 2019; 30: 2391-400.
54) 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.
55) 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.
56) 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.
57) Mølgaard 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.
58) 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.
59) 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.
60) 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.
61) Karlsson MK, Rosengren BE. Exercise and Peak Bone Mass. Curr Osteoporos Rep 2020; 18: 285-90.
62) Nguyen VH. School-based exercise interventions effectively increase bone mineralization in children and adolescents. Osteoporos Sarcopenia 2018; 4: 39-46.
63) Larsen MN, Nielsen CM, Helge EW, et al. Positive effects on bone mineralisation and muscular fitness after 10 months of intense school-based physical training for children aged 8-10 years: the FIT FIRST randomised controlled trial. Br J Sports Med 2018; 52: 254-60.
64) Ohta H, Kuroda T, Onoe Y, et al. The impact of lifestyle factors on serum 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study in Japanese women aged 19-25 years. J Bone Miner Metab 2009; 27: 682-8.
65) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society. Endocr J 2017; 64: 1-6.
66) MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D_3. J Clin Invest 1985; 76: 1536-8.
67) 文部科学省. 幼児期運動指針. https://www.mext.go.jp/a_menu/sports/undousisin/1319771.htm
68) De Laet C, Kanis JA, Odén A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 1330-8.
69) Johansson H, Kanis JA, Odén A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. J Bone Miner Res 2014; 29: 223-33.
70) Lv QB, Fu X, Jin HM, et al. The relationship between weight change and risk of hip fracture: meta-analysis of prospective studies. Sci Rep 2015; 5: 16030.
71) Liu HF, Meng DF, Yu P, et al. Obesity and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis of cohort studies. Ann Med 2023; 55: 2203515.
72) Tanaka S, Kuroda T, Saito M, et al. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. Osteoporos Int 2013; 24: 69-76.
73) Morfeld JC, Vennedey V, Müller D, et al. Patient education in osteoporosis prevention: a systematic review focusing on methodological quality of randomised controlled trials. Osteoporos Int 2017; 28: 1779-803.
74) 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.
75) Kistler-Fischbacher M, Weeks BK, Beck BR. The effect of exercise intensity on bone in postmenopausal women (part 2): A meta-analysis. Bone 2021; 143: 115697.
76) Lu X, Wei J, Liu Y, et al. Effects of exercise on bone mineral density in middle-aged and older men: A comprehensive meta-analysis. Arch Osteoporos 2023; 18: 108.
77) Zitzmann AL, Shojaa M, Kast S, et al. The effect of different training frequency on bone mineral density in older adults. A comparative systematic review and meta-analysis. Bone 2022; 154: 116230.
78) Hoffmann I, Shojaa M, Kohl M, et al. Exercise Reduces the Number of Overall and Major Osteoporotic Fractures in Adults. Does Supervision Make a Difference? Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res 2022; 37: 2132-48.
79) Schinzel E, Kast S, Kohl M, et al. The effect of aquatic exercise on bone mineral density in older adults. A systematic review and meta-analysis. Front Physiol 2023; 14: 1135663.
80) Ma D, Wu L, He Z. Effects of walking on the preservation of bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Menopause 2013; 20: 1216-26.
81) Shen GS, Li Y, Zhao G, et al. Cigarette smoking and risk of hip fracture in women: A meta-analysis of

prospective cohort studies. Injury 2015; 46: 1333-40.
82） Wu ZJ, Zhao P, Liu B, et al. Effect of Cigarette Smoking on Risk of Hip Fracture in Men: A Meta-Analysis of 14 Prospective Cohort Studies. PLoS One 2016; 11: e0168990.
83） 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.
84） Ke Y, Hu H, Zhang J, et al. Alcohol Consumption and Risk of Fractures: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. Adv Nutr 2023; 14: 599-611.
85） Godos J, Giampieri F, Chisari E, et al. Alcohol Consumption, Bone Mineral Density, and Risk of Osteoporotic Fractures: A Dose-Response Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health 2022; 19: 1515.
86） Rubenstein LZ, Josephson KR. Falls and their prevention in elderly people: what does the evidence show? Med Clin North Am 2006; 90: 807-24.
87） Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. Maturitas 2013; 75: 51-61.
88） Colón-Emeric CS, McDermott CL, Lee DS, et al. Risk Assessment and Prevention of Falls in Older Community-Dwelling Adults: A Review. JAMA 2024; 331: 1397-406.
89） Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2019; 2: e1917789.
90） Ling Y, Xu F, Xia X, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: An updated meta-analysis. Clin Nutr 2021; 40: 5531-7.
91） Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, et al. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2018; 319: 1705-16.
92） Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 847-58.
93） Avenell A, Mak JC, O' Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD000227.
94） Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2012; CD007146.
95） Cameron ID, Dyer SM, Panagoda CE, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. Cochrane Database Syst Rev 2018; CD005465.
96） Thanapluetiwong S, Chewcharat A, Takkavatakarn K, et al. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore) 2020; 99: e21506.
97） Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial. JAMA 2010; 303: 1815-22.
98） LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, et al. VITamin D and OmegA-3 TriaL (VITAL): Effects of Vitamin D Supplements on Risk of Falls in the US Population. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 2929-38.
99） Appel LJ, Michos ED, Mitchell CM, et al. STURDY Collaborative Research Group. The Effects of Four Doses of Vitamin D Supplements on Falls in Older Adults : A Response-Adaptive, Randomized Clinical Trial. Ann Intern Med 2021; 174: 145-56.
100） Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2019; CD012424.
101） Clemson L, Stark S, Pighills AC, et al. Environmental interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2023; 3: CD013258.
102） Hopewell S, Adedire O, Copsey BJ, et al. Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev 2018; CD012221.
103） Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 2017; 318: 1687-99.
104） Dautzenberg L, Beglinger S, Tsokani S, et al. Interventions for preventing falls and fall-related fractures in community-dwelling older adults: A systematic review and network meta-analysis. J Am Geriatr Soc 2021; 69: 2973-84.
105） Wang Q, Jiang X, Shen Y, et al. Effectiveness of exercise intervention on fall-related fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Geriatr 2020; 20: 322.
106） van Schoor NM, Devillé WL, Bouter LM, et al. Acceptance and compliance with external hip protectors: a systematic review of the literature. Osteoporos Int 2002; 13: 917-24.
107） Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD001255.
108） Yang Y, Komisar V, Shishov N, et al. The Effect of Fall Biomechanics on Risk for Hip Fracture in Older Adults: A Cohort Study of Video-Captured Falls in Long-Term Care. J Bone Miner Res 2020; 35: 1914-22.
109） Gustavsson J, Nilson F, Bonander C. Compliant sports floors and fall-related injuries: evidence from a residential care setting and updated meta-analysis for all patient care settings. Inj Prev 2023; 29: 283-9.
110） Drahota A, Felix LM, Raftery J, et al. The SAFEST review: a mixed methods systematic review of shock-absorbing flooring for fall-related injury prevention. BMC Geriatr 2022; 22: 32.

111） 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.
112） 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.
113） 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.
114） 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.
115） Yoshimura N, Kinoshita H, Danjoh S, et al. Bone loss at the lumbar spine and the proximal femur in a rural Japanese community, 1990-2000: the Miyama study. Osteoporos Int 2002; 13: 803-8.
116） Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, et al. Fracture risk prediction using FRAX®: a 10-year follow-up survey of the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. Osteoporos Int 2011; 22: 3037-45.
117） 玉置淳子. 骨折リスク評価におけるリスク要因多変量モデルのエビデンス. 日骨粗鬆症会誌 2018; 4: 213-9.
118） 骨粗鬆症財団 企画. 折茂肇 監修. 細井孝之, 曽根照喜 編. 骨粗鬆症 検診・保健指導マニュアル 第2版. ライフサイエンス出版; 2014.
119） Kern LM, Powe NR, Levine MA, et al. Association between screening for osteoporosis and the incidence of hip fracture. Ann Intern Med 2005; 142: 173-81.
120） Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, et al. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. Osteoporos Int 2010; 21: 561-8.
121） Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, et al. for the SCOOP Study Team. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. Lancet 2018; 391: 741-7.
122） Rubin KH, Rothmann MJ, Holmberg T, et al. Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study. Osteoporos Int 2018; 29: 567-78.
123） Merlijn T, Swart KM, van Schoor NM, et al. The Effect of a Screening and Treatment Program for the Prevention of Fractures in Older Women: A Randomized Pragmatic Trial. J Bone Miner Res 2019; 34: 1993-2000.
124） Merlijn T, Swart KMA, van der Horst HE, et al. Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2020; 31: 251-7.
125） McCloskey EV, Kanis JA, Odén A, et al. Predictive ability of heel quantitative ultrasound for incident fractures: an individual-level meta-analysis. Osteoporos Int 2015; 26: 1979-87.
126） Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. Osteoporos Int 2012; 23: 143-53.
127） Ikeda Y, Iki M. Precision control and seasonal variations in quantitative ultrasound measurement of the calcaneus. J Bone Miner Metab 2004; 22: 588-93.
128） Iki M, Kajita E, Mitamura S, et al. Precision of quantitative ultrasound measurement of the heel bone and effects of ambient temperature on the parameters. Osteoporos Int 1999; 10: 462-7.
129） 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.
130） Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, et al. Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. A simple tool to identify asian women at increased risk of osteoporosis. Osteoporos Int 2001; 12: 699-705.
131） Kung AW, Ho AY, Ross PD, et al. Development of a clinical assessment tool in identifying Asian men with low bone mineral density and comparison of its usefulness to quantitative bone ultrasound. Osteoporos Int 2005; 16: 849-55.

第4章 骨粗鬆症の管理および治療の基本方針

A．骨粗鬆症治療の全体像と目的

骨粗鬆症の治療の目的

骨粗鬆症治療の目的は骨折を予防して骨格の健康を保ち，生活機能とQOLを維持することである。

骨格は骨とそれを連結する関節からなる構造体である。骨強度が低下し，骨折リスクが増大しただけでは臨床症状は生じない。骨粗鬆症は，合併症である骨折による疼痛や身体支持機能の低下，それに引き続く運動機能障害による生活機能障害が問題である。さらに，骨格で保護されている身体諸臓器の機能障害も生じる。

筋肉は骨に起始部と終止部を有し関節を越えて運動に関与することから，骨格の健康は身体の健全な形態と運動性を保障し，人間が人間らしく生きるための必須の要素である。したがって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。

CQ1 骨粗鬆症患者の予後改善に，骨折予防は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の予後改善に，骨折予防を実施することを推奨する。

合意率 87.5%　エビデンスの強さ A

解説

本CQでは骨粗鬆症治療による骨折予防での生命予後の改善効果を重要視した。

骨粗鬆症による脆弱性骨折の発生は，QOLの悪化とADLの低下と合併症をもたらし，健康寿命延伸の大きな妨げとなっている。骨粗鬆症の臨床的イベントは脆弱性骨折なので，骨粗鬆症治療を実施し，脆弱性骨折を予防することがQOL維持，健康寿命の延伸につながることが期待される。本CQでは骨粗鬆症治療による生命予後およびQOLの改善効果が検討された。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，骨粗鬆症治療による予後改善効果に関する937件の論文が抽出された。一次，二次スクリーニングを経て10件の論文がスクリーニング対象となり，最終的に3件のコホート研究[1-3]，1件の患者対照研究[4]，4件のその他の観察研究[5-8]，2件のメタ解析[9,10]の論文が採用された。

生命予後改善に関しては3件のRCT[2,9,10]，3件の観察研究[3,6,8]で検討された。3件のRCTではいずれも有意な改善効果が観察された。さらに2件のメタ解析[9,10]ではRR（95％ CI）がそれぞれ0.89（0.80 ～ 0.99），0.66（0.52 ～ 0.86）と，骨粗鬆症治療による生命予後の改善が示された。観察研究はすべて研究デザインが異なるものであり，非直接性がありバイアスリスクを生じていたが，2件のメタ解析では，いずれも有意に生命予後を改善するという結果で相違はなかった。したがって，エビデンスの強さはAとした。

QOLに関しては1件のRCT[4]，3件の観察研究[1,5,7]で検討されたが，いずれも有意な改善効果が示されていない。これらすべての論文において，評価項目が統一されていないため，エビデンスレベルとしては非常に低いものであり，QOL改善効果に関する結論は不明である。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて「生命予後にしか言及していない」「Cummingsらのメタ解析[11]では，生命予後改善効果については否定的であり，エビデンスはそれほど強くないのではないか」といった意見が提示された。これらをふ

まえて投票を実施し，16票中14票（87.5％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

骨粗鬆症とQOLとの関係

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。骨折を有していない骨粗鬆症例でもQOLが有意に低いとする報告があるが[12, 13]，骨脆弱化のみで骨折が発生していない骨粗鬆症例でのQOL低下は限定的である。これに対して骨粗鬆症による骨折とその結果として生じる骨格の変形などの身体障害は，痛みだけでなく，運動機能低下，精神的負担，社会参加や幸福感の減少などを生じ，QOLに大きく影響する。

QOLは年齢と独立して既存椎体骨折数に応じて低下することが知られている[14, 15]。さらに，骨粗鬆症による骨折の変形治癒が，疼痛とは関係なく，骨格の障害としてQOLを低下させることも明らかになっている[16]。Masunariら[17]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，どちらも独立してQOLの低下に関連していた。身長低下という形態の変化が骨折による変形とは無関係にQOLに影響することを示す事実と考えてよい。

骨粗鬆症によって新たに生じた骨折のQOLに対する影響は，骨折後の時間経過とともに改善するが，骨折発生部位によって骨折のQOL低下に対する影響には差がある。わが国で実施された大腿骨近位部骨折37例，椎体骨折35例，橈骨遠位端骨折50例について骨折前後のQOLを縦断的に調査した結果によれば，骨折後3ヵ月で大腿骨近位部骨折では35％，椎体骨折では24％，橈骨骨折では18％のQOL低下があり，6ヵ月後では，それぞれ37％，28％，13％の低下があった[18]。骨折後1年でもそれぞれ36％，16％，12％の低下があり，特に大腿骨近位部骨折によるQOL低下は1年後でも有意であった。臨床的椎体骨折に関する調査では骨折後18.9年まで，自己評価による身体的QOLの低下と関連していた[19]。

大腿骨近位部骨折や椎体骨折に比較して程度は小さいものの，橈骨遠位端骨折は疼痛や関節機能低下のためにQOL低下を生じる[20]。骨折後のQOLの低下が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だけでなく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。これは，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。

骨格の健康と加齢に伴い増加する全身性疾患との関係

加齢とともに骨格の健康を阻害する要因は増加する。骨粗鬆症，変形性関節症，変形性脊椎症，腰部脊柱管狭窄症，頚椎症性脊髄症，サルコペニアなどの運動器疾患は互いに関連・共存してロコモティブシンドロームの原因となる。骨，軟骨，靭帯，筋肉などの骨格を形成する組織の加齢に伴う変性，力学的負荷による微細損傷の集積とそれに対する生体の反応などが，局所的および全身的に複雑に関連しているものと思われる。

骨格系以外の全身疾患および全身の代謝の変化が，加齢に伴い骨格の健康障害を生じさせる。閉経による女性ホルモンの消退が，骨吸収を亢進させ，骨粗鬆症の誘因の一つとなっている。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[21]，乳がん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[22, 23]。加齢に伴う女性ホルモンの減少が，骨格の健康を阻害する方向に作用することは明らかである。

近年，糖尿病，高血圧，脂質異常症，肥満などの生活習慣病およびこれらの病態が重層して出現するメタボリックシンドロームと，骨脆弱性との関連が指摘されている。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[24]。また，COPD，CKDなども，骨折リスクを上昇させる可能性が指摘されている[24]。これらの加齢に伴い増加する全身性の代謝異常に起因する疾患では，骨ミネラルの減少だけでなくコラーゲン代謝異常による骨基質の脆弱化が病因になっているものと考えてよい。

B．骨粗鬆症の栄養療法

栄養療法の内容と注意点

治療のためにはカルシウムを700～800 mg/日，ビタミンDを15～20 μg/日（600～800 IU/日）摂取することを提案する。骨粗鬆症の薬物治療を行っている場合にも，同量のカルシウム，ビタミンD摂取を推奨する（ただし，数値の根拠は少なく，新しい文献レビューもふまえ，本ガイドライン2015年版の値[25]を踏襲した）。

カルシウムもビタミンDも単独では骨密度，骨折予防に対する効果は必ずしも一致していない。しかし，併用摂取では骨折リスクの低下が期待できる[26-29]。

日本人の食事摂取基準（2025年版）による，カルシウム，ビタミンDの摂取基準は**表4-1**，**4-2**のとおりである[30]。骨粗鬆症の治療のためには，食事摂取基準よりも少し多めの摂取量を目指すことが望ましい。カルシウムやビタミンD摂取の重要性は理解されていることが多いが，実践している者は少ない。国民健康・栄養調査の結果では，1人あたりの摂取量はカルシウム約500 mg/日，ビタミンDは6.2 μg/日程度にとどまっている[31]。

カルシウムもビタミンD（天然型）も食品から摂取でき，サプリメントも比較的安価である。しかし，カルシウムサプリメントの摂り過ぎは，健康障害を引き起こす可能性があるので注意が必要である[32,33]。

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4-1　日本人の食事摂取基準（2025年版）によるカルシウムの推奨量（mg/日）（文献30より作成）

年齢	男性	女性
18～29歳	800	650
30～49歳	750	650
50～64歳	750	650
65～74歳	750	650
75歳以上	750	600

耐容上限量18歳以上男女とも2,500 mg/日

表4-2　日本人の食事摂取基準（2025年版）によるビタミンDの目安量（μg/日）（文献30より作成）

年齢	男性	女性
18～29歳	9.0	9.0
30～49歳	9.0	9.0
50～64歳	9.0	9.0
65～74歳	9.0	9.0
75歳以上	9.0	9.0

耐容上限量18歳以上男女とも100μg/日
日照により皮膚でビタミンDが産生されることをふまえ,可能な範囲で適度な日光浴を心がける。

CQ2　骨粗鬆症患者の治療に対し，カルシウム，ビタミンDの摂取量はどの程度が推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の治療に対し，カルシウムを700～800 mg/日，ビタミンDを15～20 μg/日（600～800 IU/日）摂取することを提案する。

合意率 93.8%　エビデンスの強さ C

解説

カルシウムもビタミンD（天然型）も食品から摂取することができる栄養素である。カルシウムやビタミンD摂取の重要性は理解されていることが多いが，十分に摂取している者は少ない。これらはかつて治療薬としても用いられてきたが，

近年はより有効なさまざまな骨粗鬆症治療薬が開発されており，治療薬としての意義は少なく（活性型のビタミンDは除く），骨密度，骨折予防に対する効果は必ずしも一致していない[34]。しかし，カルシウムとビタミンDの摂取量を同時に増やした場合には，骨密度の維持・上昇効果や骨折予防効果が報告されており，両方を適切に摂取することが推奨される[26-28, 35]。現在，日本人のカルシウム，ビタミンDの摂取量は少なく，摂取量を増やすことを提案する。

また，骨粗鬆症治療薬の効果は，適切なカルシウムとビタミンD摂取のもとで発揮される。したがって，治療中も食事から適量のカルシウム，ビタミンDを摂取することが推奨される[36]。特に，デノスマブやロモソズマブの投与中には，低カルシウム血症にならないように適量のカルシウム摂取を考慮する[37, 38]。デノスマブ投与中は，カルシウム・天然型ビタミンD_3・マグネシウム配合剤の使用も可能である。

食事からの摂取が難しい場合には，サプリメントの使用も考えられるが，その場合には，過剰摂取による健康障害の可能性も危惧されることから[33, 39]，一度に大量に摂取しないこと，活性型ビタミンD_3薬を服用中には，高カルシウム血症に注意することなどが必要である。

推奨決定投票に際しては，事前協議にてデノスマブやロモソズマブ使用時の注意点の加筆などの意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中15票（93.8％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

Q 栄養全体におけるカルシウム，ビタミンDの位置づけは

栄養療法の基本は適切な体重を維持するためのエネルギーと，必要な栄養素が適量摂取できるバランスの良い食事である。目標とするBMIの範囲は**表4-3**のとおりである。特に高齢者の体重減少には注意が必要である。バランスの良い食事のためには，特定の食品に偏らず，できるだけ多くの種類の食品を摂取することが勧められる。骨のコラーゲンの成分であるたんぱく質の摂取も重要で，体重1 kgあたり1 g程度の摂取が必要である。

カルシウム，ビタミンDはエネルギーやたんぱく質などが適切に摂取できているうえで適量を摂取することが重要である。カルシウムは牛乳・乳製品，骨ごと食べることができる小魚類，大豆・大豆製品，緑の葉物野菜など，ビタミンDは魚類，きのこ類，卵などが供給源となる。日常のカルシウム摂取量の推定は，巻末の**付表3**のカルシウム自己チェック表を用いて行うことができる[40]。ビタミンDは紫外線にあたることで皮膚でも合成されるので，適度な日光曝露が必要である。

カルシウムやビタミンD以外の栄養素摂取については，日本人の食事摂取基準の最新版を参照する。

また，骨粗鬆症治療薬の効果は，適切なカルシウム，ビタミンD摂取のもとで発揮される。したがって，治療中も食事から適量のカルシウム，ビタミンDを摂取することが推奨される[36]。特にデノスマブやロモソズマブの投与中には，低カルシウム血症にならないように，適量のカルシウム摂取が必要である[37, 38]。

食事からの摂取が難しい場合にはサプリメントの使用も考えられるが，その場合には一度に大量に摂取しないこと，特に活性型ビタミンD_3薬を服用中には，高カルシウム血症に注意することなどが必要である。

表4-3　目標とするBMIの範囲（文献30より引用）

年齢	目標とするBMI（kg/m²）
18～49歳	18.5～24.9
50～64歳	20.0～24.9
65～74歳	21.5～24.9
75歳以上	21.5～24.9

Q 治療のためにはカルシウム，ビタミンDのほかにどのような栄養素が必要か

ビタミンKは，血中のカルシウムを骨に沈着させる際に働くオステオカルシンのGla化に関わる栄養素である。ビタミンKは納豆に特異的に多く含まれており，日本人閉経女性において，納豆の習慣的な摂取は骨密度などの交絡因子とは独立して，骨粗鬆症性骨折のリスク低下と関連している可能性が報告されている[41]。納豆以外には，ほうれん草，春菊などの緑の葉物野菜が供給源となる。

ビタミンKは骨粗鬆症の治療薬としても用いられる。ただし，治療薬として使用されるビタミンKの量は食事から摂取する量の1,000倍近くの大量投与となる。

B群ビタミンであるビタミンB_6，B_{12}，葉酸は血清ホモシステイン濃度と関係していることが知られている[42)]。これらのビタミンの摂取量が少ないと，血清ホモシステイン濃度は高値となる。ホモシステインは，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，これらのビタミンの適量摂取が必要である。なお，ホモシステインは動脈硬化の危険因子ともなる。

ビタミンCは骨を構成する重要なタンパク質であるコラーゲンの合成に欠かすことのできないビタミンである。

骨の健康に関わるカルシウムやビタミンD，ビタミンK，B群ビタミンなど個々の栄養素の不足はもちろんだが，これらの複数の栄養素の不足が積み重なることにより，新規骨折の発生が多くなっていることが示されている[43)]。特定の栄養素のみを摂取するのではなく，たんぱく質も含めバランスの良い摂取が基本となる。

C．骨粗鬆症の運動療法

運動療法の重要臨床課題

運動療法は，荷重や筋力による力学的負荷による骨密度上昇効果や身体機能（筋力，身体バランス，椅子立ち上がり時間，歩行速度など）の改善による転倒予防効果が期待される。これらのことにより，運動療法が骨折予防につながることは，ADLやQOLの維持・向上の面からも，骨粗鬆症の治療戦略の柱として重要である。なお，主な運動の種類として，有酸素運動，筋力トレーニング，その複合運動，ウォーキング，荷重運動，太極拳，全身振動刺激運動，水中運動があげられる。個々の対象者の身体機能や運動の阻害因子などに応じて，実践可能な運動種目を選択する。

CQ3 骨粗鬆症患者の骨折予防に運動療法は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折予防に運動療法を実施することを提案する。

合意率 100%　エビデンスの強さ B

解説

本CQの目的は，閉経後女性および高齢者における運動療法の骨密度上昇，転倒予防，骨折予防の効果を検証することである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，2014年以降の運動療法を含むものとして抽出された論文と本ガイドライン2015年版（第Ⅴ章D. b. 運動指導）で引用された論文，あわせて717件のうち，一次スクリーニングで378論文，二次スクリーニングで135論文が採択された。このうち，定性的システマティックレビューに含まれたのは8論文，定量的システマティックレビュー（メタ解析）に含まれたのは9論文であった。これらのシステマティックレビューの17論文のうち，除外相当（CQがアウトカムに該当しない）と判定された7論文を除いた10論文（定性的：4論文，定量的：6論文）を対象論文として採用した。

骨密度上昇効果：骨密度に対する効果を検討したものは6論文であった[44-49]。閉経後の高齢女性（年齢：60～82歳）において，運動は腰椎，大腿骨頚部，大腿骨転子部の骨密度を上昇させ（WMD［95％CI］：それぞれ0.01 g/cm²［0.00，～0.02］，0.01 g/cm²［0.01～0.02］，0.01 g/cm²［0.00～0.02］）[44]，閉経後女性（平均年齢65.8歳）において，運動は脛骨遠位部の海綿骨骨密度と骨幹部の皮質骨骨密度（pQCTで測定）を，それぞれ0.87％，0.89％上昇させる[45]。運動の種類別にみると，閉経後および高齢女性（51.4～79.3歳）において，高強度運動（インパクトエクササイズ，筋力トレーニングなど）は腰椎骨密度を上昇させるが（平均差0.031 g/cm²，95％CI：0.012～0.049），その複合運動が効果的であること[46]，閉経後女性（平均年齢：運動群62.9歳，対照群62.2歳）において，荷重運動，筋力トレーニング（ground and joint reaction force exercise）は腰椎・大腿骨頚部骨密度を上昇させること（標準化効果量Hedge's g［95％CI］：それぞれ0.179［−0.003～0.361］，0.288［0.102～0.474］）[47]，50歳以上の成人（骨量減少および骨粗鬆症または骨折リスクあり）において，太極拳は腰椎骨密度を上昇させること（WMD 0.05 g/cm²，95％CI：0.02～0.08）[48]，閉経後骨量減少・骨粗鬆症女性において，水中運動は腰椎・大腿骨頚部骨密度を上昇させること（平均差［95％CI］：それぞれ0.03 g/cm²［0.01～0.05］，0.04 g/cm²［0.02～0.07］）[49]が報告されている。

転倒予防効果：転倒および転倒外傷に対する効果を検討したものは2論文であった[50, 51]。高齢者において，運動は転倒外傷，治療を要する外傷，骨折の発生率を低下させる（RR［95％CI］：それぞれ0.879［0.832～0.928］，0.681［0.562～0.825］，0.561［0.366～0.860］）[50]。特に，転倒リスクの

高い高齢者や骨粗鬆症高齢者では，運動の有効性が高い[50]。また，バランストレーニングを含むプロトコールが転倒外傷予防に有効である[50]。運動の種類別にみると，50 歳以上の成人（平均年齢：74 歳）において，全身振動刺激運動は転倒発生率を低下させること（RR 0.67, 95％ CI：0.50 ～ 0.89）が報告されている[51]。

骨折予防効果：骨折に対する効果を検討したものは 2 論文であった[52, 53]。50 歳以上の成人（54 ～ 80 歳）において，運動（骨強度上昇プログラム，転倒予防プログラム）は主要骨粗鬆症骨折の発生率を低下させ（IRR 0.75，95％ CI：0.54 ～ 0.94）[52]，45 歳以上の成人（45 ～ 95 歳）において，運動は骨折発生数を減少させる（RR 0.49，95％ CI：0.31 ～ 0.76）[53]。しかし，椎体骨折発生数については有意な効果は得られなかった（RR 0.56，95％ CI：0.30 ～ 1.04）[53]。

エビデンスの問題点：対象論文（システマティックレビュー）の問題点として，その解析に用いられた運動療法に関する論文では，運動の骨密度上昇や転倒予防の効果を示したものが多く，骨折を主要評価項目としたものは少ない（副次評価項目となっているものが多い）。大腿骨近位部骨折を主要評価項目とした論文の報告はない。また，運動療法の効果に関しては，臨床試験の質（試験のタイプ，対照群の設定，対象者数，運動介入の監視，期間，アドヒアランスなど）も不十分なものが多い。また，主として，運動プログラムの実践可能な閉経後女性や高齢者が対象とされており，運動の有害事象は不明確である。対象論文における運動療法の骨密度上昇，転倒予防，骨折予防の効果については，バイアスリスクが認められるものの，非一貫性は認められない。しかし，骨折予防に最も効果的な，運動の種類，強度，時間，期間は確立されていない。

以上より，エビデンスは限定的ではあるが，運動療法は，栄養療法とともに，骨粗鬆症の治療戦略の柱として重要であることに異論はなく，「骨粗鬆症患者の骨折予防に運動療法を実施することを提案する」と判定した。日常診療においては，年齢，活動性，転倒リスク，骨粗鬆症の重症度，運動の阻害因子（変形性関節症，その他の運動器疾患，内科的疾患）などを考慮に入れて，運動処方を検討することが重要である。

なお，委員会での投票では，骨粗鬆症患者の骨折予防に運動療法を実施することを推奨するが 7 票（43.8％），提案するが 9 票（56.3％）であった。100％が「実施する」の方向であることから，合意形成の基準により「実施することを提案する」に決定した。

D. 骨粗鬆症の薬物療法

a. 薬物治療の基本方針

Q カルシウム・ビタミンDの補充の必要性はあるか

カルシウム薬と天然型ビタミンD薬は，ほとんどすべての骨粗鬆症治療薬の臨床試験において基礎薬として投与されているが，保険適用上，通常の骨粗鬆症に投与可能なのはカルシウム薬に限られる。

カルシウムサプリメントに関しては，1回500 mg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[32, 54]，注意を要する（**表4-4**）。天然型ビタミンD薬については，沈降炭酸カルシウム762.5 mg，コレカルシフェロール200 IU，炭酸マグネシウム59.2 mgの配合薬がデノスマブ投与に伴う低カルシウム血症の治療および予防の適応を有する。

活性型ビタミンD_3薬の併用については，**第5章 A. c. ビタミンDおよび誘導体**ならびに**第5章 A.m. 薬物の併用療法・逐次療法**の項を参照されたい。

Q 投薬における注意事項は

骨粗鬆症の治療薬として主に使用される薬物にはそれぞれ使用上の注意事項がある。これらの注意事項を文献と添付文書からまとめた（**表4-4**）[32, 54-59]。

表4-4　骨粗鬆症治療薬の使用上の注意点

	注意点
カルシウム薬	便秘，胸焼け 血管障害助長との報告#1
女性ホルモン薬	ホルモン補充療法ガイドライン参照[55]
選択的エストロゲン受容体修飾薬（SERM）	深部静脈血栓症#2や視力障害に注意[56, 57]
活性型ビタミンD_3薬	高カルシウム血症#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
テリパラチド	骨肉腫，悪性腫瘍の骨転移例は禁忌。悪心，嘔吐，頭痛，倦怠感#4 投与は24ヵ月間までとする#5
アバロパラチド	骨肉腫発生リスクが高い例，原発性悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍例は禁忌 一過性の頻脈，軽度の血圧低下 投与は18ヵ月間までとする
ビスホスホネート薬	胃腸障害は連日服用製剤のほうが週1回製剤よりも多い 顎骨壊死#6，非定型大腿骨骨折
デノスマブ	低カルシウム血症，顎骨壊死，非定型大腿骨骨折
ロモソズマブ	虚血性心疾患，脳血管障害，顎骨壊死，非定型大腿骨骨折

#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[33, 54]。その理由は判明していないが，サプリメント投与による急速な血清カルシウム濃度の上昇が考えられる。したがって，カルシウムの1回の投与量は500 mgを超えないように配慮する。
#2：長期臥床例など深部静脈血栓症のリスクが高い例でも注意する。わが国の市販後調査では0.16％とまれであった[58]。
#3：活性型ビタミンD_3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。
#4：テリパラチド酢酸塩で多くみられる。
#5：ラットにおけるがん原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。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。
#6：原則として抜歯時に骨吸収抑制薬を休薬しないことを提案する[59]。

Q 治療効果判定の方法は

従来，薬物療法の効果判定には，治療早期は骨代謝マーカーが用いられ，その後は骨密度値が用いられてきた。これまで，骨吸収抑制薬による骨折抑制効果は大腿骨の骨密度上昇と関連することが示されてきた。しかし，骨形成促進薬も含めて骨密度変化率の治療薬とプラセボとの差と骨折抑制効果との関連についての検討がなされ，椎体骨折抑制効果は大腿骨・腰椎の骨密度変化率の差と相関を認めたが，大腿骨近位部骨折抑制効果は大腿骨頚部と全大腿骨近位部の骨密度差のみと相関を認めたことが示された[60]。つまり，骨折抑制効果を類推するための骨密度のモニタリングは大腿骨頚部または全大腿骨近位部で実施することが望ましいといえる。

Q アドヒアランス（服薬遵守）を高めるための対策は

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％が脱落するとされる[61]。服薬遵守不良の例では骨折の抑制率が低下し[62,63]，結果的に医療費の削減に結びつかない[64]ばかりでなく，施設利用の必要性が高まるとされる[65]。

服薬遵守不良の要因としては，高齢でほか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る[66]。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[67]。服薬遵守不良には，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4-5**）[68]。また，大腿骨近位部骨折を起こした例において骨折後の骨粗鬆症治療薬処方率は低く，女性で9.2％，男性では3.4％の例で処方されたにすぎない[69]。処方率が低くさらに服薬率が低いため，続発する骨粗鬆症性骨折の発生を抑制できないことが問題となる。**表4-6**に服薬遵守に影響を与える要因を示す[66,68,70]。

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が，服薬遵守の向上をもたらす方策について，欧米のエビデンスを以下にまとめる。

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，他方には個人レベルでカルシウム摂取の指導を行った。個人レベルの指導がよりよい服薬遵守をもたらすことはなかった[71]。

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関わることや，骨代謝マーカーを測定することは，明らかに服薬遵守を向上させた[72]。

③ 効果的な診療形態

患者の診断から投薬に至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

表4-5　服薬率の低下要因（文献68より作成）

薬物	理由
すべての薬物に共通	治療への無理解 費用負担 他の健康上の問題点（低ADL，喫煙など） 薬物への不信 服薬動機の不足 他剤への変更
アレンドロネート	胃腸障害 骨格筋に対する作用 服薬の不便さ
リセドロネート	胃腸障害 その他の副作用
ラロキシフェン	血栓 副作用への不安 下肢の不快感 下肢の痙攣 浮腫

表4-6　骨粗鬆症治療薬の服薬遵守率に影響を与える要因（文献66，68，70より作成）

服薬遵守良好に関連する要因	服薬遵守不良に関連する要因
新規骨折の発生 既存椎体骨折 定期的な運動習慣 早期閉経 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ーの測定と結果の説明 女性 合併症が少ないこと 施設入所 鎮痛薬の使用 グルココルチコイドの使用	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

ことは重要であり，全関係者が一致団結して服薬の重要性を繰り返し患者に訴えることが，地味ではあるが最も効果的な服薬遵守向上の方法と考えられる[68]。

④ 骨折リエゾンサービス（FLS）

FLSは脆弱性骨折の二次性骨折予防とともに，服薬遵守の向上にも最も有力な手段と考えられる[73]（**第7章**参照）。

まとめ

骨粗鬆症治療の効果を十分に得るためには，服薬継続と服薬遵守が不可欠である。薬物の有効性と安全性，投与間隔や投与ルートなどを十分に説明したうえで患者が治療を継続できる可能性の高い治療薬を選択し，その効果を示しながら治療にあたることが重要である。

b．薬物治療開始基準

薬物治療開始基準の変遷と意義

原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）[74,75]に合致する例が薬物治療の対象であるが，骨量減少と判定される例でも脆弱性骨折リスクの高い例は，骨折予防を目的とする薬物治療の対象と考えるべきである。

わが国の原発性骨粗鬆症の診断基準（**第2章D. 診断基準**参照）[74,75]は，低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症に関する除外診断と鑑別診断を行ったうえで適用され，骨密度測定値と脆弱性骨折の有無と種類を合わせて診断される。脆弱性骨折がない場合は，骨密度がYAMの70％以下または−2.5 SD以下で骨粗鬆症と診断され，薬物治療の対象にもなる。一方，椎体骨折または大腿骨近位部骨折がある場合は骨密度値を問わず骨粗鬆症と診断される。その他の骨折，すなわち，橈骨遠位端，上腕骨近位部，肋骨，骨盤，下腿骨の脆弱性骨折がある場合は骨密度がYAMの80％未満であるときに骨粗鬆症と診断される。

骨粗鬆症と診断されていない場合でも，骨粗鬆症患者と同じレベルかそれ以上の骨折リスクを有する者を把握するためには，骨密度と脆弱性骨折以外の臨床的危険因子を活用する。このような対象者は，脆弱性骨折がなく，骨密度がYAMの70％より大きく80％未満の例である。

本ガイドライン2006年版[76]の作成にあたって，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つのいずれかを有する場合は，骨密度が「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）。

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 4-1**）[77]。これらのことから，脆弱性骨折のない骨量減少例については大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合に薬物治療を検討し，過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合は，他の危険因子との重なり合いをふまえた総合的な評価を FRAX® を用いて行うことが本ガイドライン 2011 年版[78]で提案され，2015 年版[25]および 2025 年版でも踏襲した。

FRAX®（**第 2 章 E. 骨折の臨床的危険因子と FRAX®** 参照）を薬物治療開始の目安として利用する場合の基本的な立場は，既存骨折がなく骨密度が YAM の 70 % より大きく 80 % 未満の場合に，診断基準を補う骨折リスクに関する情報として用いるということである。つまり，FRAX® の値のみで薬物治療開始について判断することは推奨していない。

FRAX® では 2 つの部位について 10 年以内の骨折確率が得られるが，わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し，この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値が定められた（BMD は入力しない）[78]。このカットオフ値である 15 % は，複数の医療機関において，本ガイドライン 2006 年版に従って薬物治療を受けている骨粗鬆症患者の主要骨粗鬆症性骨折確率の平均値から求められたものである。一方，75 歳以上においては，ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから，カットオフ値の適用は 75 歳未満とされた。また，50 歳代を中心とする世代においてはカットオフ値として 10 % を用いた場合でも，現行の診断基準に従って薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も示唆されている。

なお，この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため，FRAX® の項目のうち，グルココルチコイド使用，関節リウマチ，続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち，これらの項目がすべて「なし」である症例に限って適用される。

FRAX® に関する記載を含めた薬物治療開始基準を**図 4-2**[25]に示す。

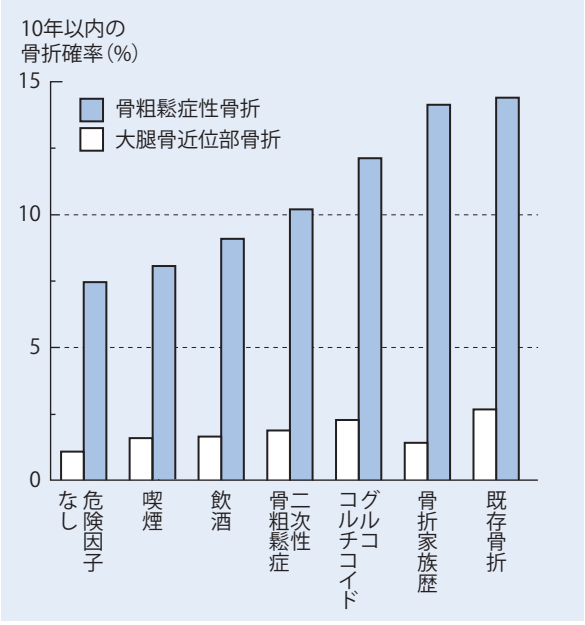


図 4-1　危険因子別 10 年間の骨折確率
（文献 77 より引用改変）

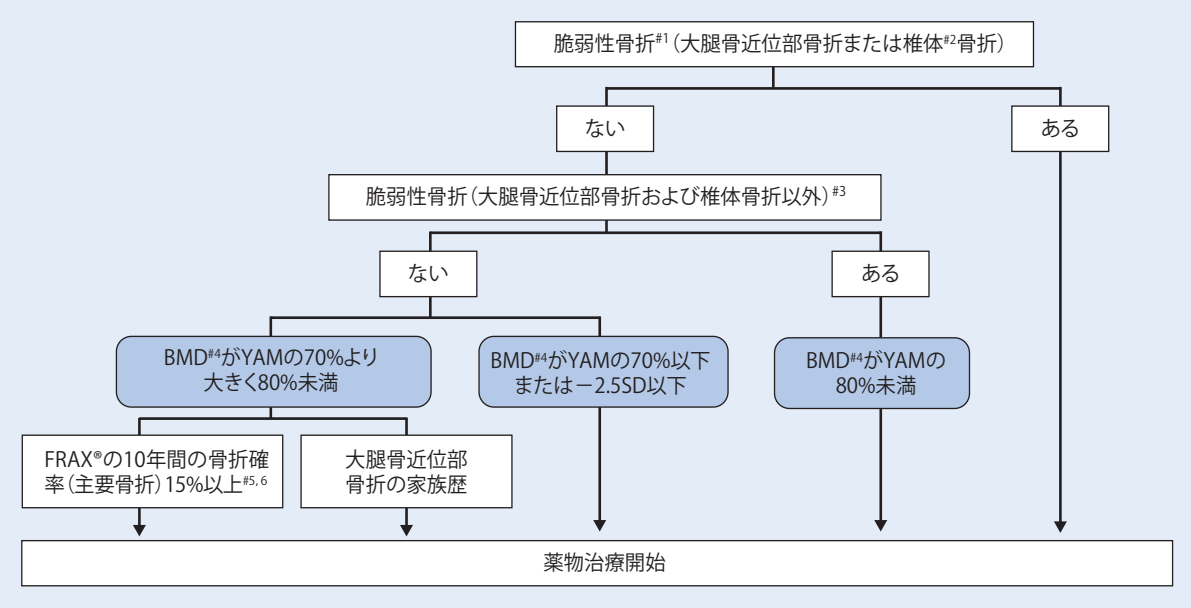
© 2008 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. https://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/

Q 既存骨折のない骨量減少患者での薬物介入はどのように行うか

既存骨折がなく，骨密度が YAM の 70 % より大きく 80 % 未満で，FRAX® の主要骨粗鬆症性骨折危険率が 15 % 以上または大腿骨近位部骨折の家族歴がある例が原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準にあてはまるが，このような条件の例を対象とした臨床効果が確認されている薬物はない。

既存骨折がなく，骨密度が T スコアで −2.5 より大きく −1.0 より少ない WHO 診断基準の骨減少（低骨量状態）の例に対して椎体骨折抑制効果が報告されているのはラロキシフェンとゾレドロン酸に限られるが，これら以外の薬物も無効というわけではなく，各薬物のリスクとベネフィットを考慮して治療薬選択を行うのが妥当と考えられる。

一方，続発性骨粗鬆症のうち，グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症および性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症については，既存骨折がない骨量減少の例も治療対象であり，それぞれの項（**第 6 章 C.a. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症，b. 性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症**）を参照されたい。



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

図 4-2　原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準（文献 25 より引用）

まとめ

骨粗鬆症において薬物治療開始基準が設定されているのは，原発性骨粗鬆症，グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症，性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症であり，これらの骨粗鬆症に対してはそれぞれの基準を参考に治療開始を決定すべきである。

c．治療薬選択の考え方

病態に基づいた骨粗鬆症の成因

骨粗鬆症は単一の疾患ではなく，その発病病理（病態）は多様である。骨折は骨粗鬆症治療において予防すべき最終的なアウトカムと定義される。骨密度低下部位は年齢，生活様式，合併症によって各個人で異なり，そのため骨折好発部位に個人差がみられる。したがって，骨粗鬆症の病態と病期を理解することは，その成り立ちを理解し，患者それぞれでの骨粗鬆症の重症度を理解するうえで必須となる。これらを理解したうえではじめて治療薬選択の合理性が担保される。

Albright は骨粗鬆症をはじめて単一の疾患単位として捉えた[79]。また，閉経後女性では女性ホルモンの欠如が骨粗鬆症の重要な発症要因と考え，閉経後骨粗鬆症の概念を提唱した。続いて，

加齢やカルシウム摂取不足，ビタミンD欠乏，身体活動低下や生活習慣病の合併なども骨粗鬆症の危険因子として認識された。骨粗鬆症は骨形成と骨吸収のバランスが崩れ，結果として骨密度が低下し，さらには骨質劣化も加わった骨強度低下に基づいて脆弱性骨折が惹起される危険性が高い病態として定義されている。

加齢に伴う転倒リスクの上昇も骨折の直接の原因となる。ただ，骨粗鬆症治療薬として認可されているのは骨密度低下の抑制を目的とした薬物が大部分である。観察コホートの結果から，加齢や糖尿病などの因子が加わると骨密度が同等でも骨折リスクが上昇する。この要因として骨質劣化[80, 81]および低血糖[82]やサルコペニア[83]に伴う転倒リスク上昇の関与が示されている。骨の三次元微細構造劣化や，酸化ストレスなどによる骨基質の変化などが骨質に影響する。ただ，最近では，HRpQCTでの結果から，DXAでは皮質骨多孔性が正確に評価できず，骨密度の見かけ上の上昇がDXA測定による骨脆弱性の評価を妨げていたことも一つの要因としてあげられている[84]。

また，生命予後・QOL維持の面から骨折を予防すべき部位として，椎体と大腿骨近位部という骨折部位からの分類も重要となる。椎体骨折と大腿骨近位部骨折はそれぞれ海綿骨と皮質骨劣化の結果であり，また好発年齢も異なることから異なった骨粗鬆症病型と考えてもよい。しかし，椎体骨折の発生はその後の大腿骨近位部骨折の独立した危険因子[85]となることから骨折連鎖の概念が提唱されており，大腿骨近位部骨折を防ぐためには，より早期で発生しやすい椎体骨折を予防することが重要となる。

病態に基づいた治療薬選択

骨粗鬆症治療薬は，これまで主として骨吸収抑制薬が主体となっていたが，最近になって骨形成促進薬や，骨吸収を強力に抑制するものの，通常の投与法ではその抑制効果の持続面から骨形成抑制に与える影響の少ない薬物が新規に登場してきている。また，基礎薬として，カルシウム・ビタミンD摂取不足による高齢者での骨石灰化率の低下を改善するカルシウム薬や活性型ビタミンD_3薬が存在する。患者の骨密度低下機序が骨吸収亢進型と骨形成低下型のどちらが主体かによって，また骨石灰化率の低下が骨密度低下の要因になっているかを考慮して治療薬選択が可能な状況となった。

新規の骨粗鬆症治療薬では新生骨が急速に増加するため，その石灰化促進のためにカルシウム薬や活性型ビタミンD_3薬の併用が重要となる。また，骨密度低下部位を考慮した治療薬選択も重要となる。椎体の骨粗鬆症は海綿骨部分の，大腿骨近位部骨折は皮質骨部分の喪失が大きな原因である。理論上，骨吸収亢進を呈している患者には骨吸収抑制薬をまず選択すべきである。

椎体骨折のみられない早期の患者では，閉経後早期での骨吸収亢進に対しては長期間にわたって投薬を継続することを考えるとSERMを第一選択薬の一つとして検討し，カルシウムバランスの正常化や，その骨吸収抑制作用から，活性型ビタミンD_3薬を単独，あるいは骨吸収抑制薬との併用で選択することを検討する。ただし，骨折リスクの高い重症骨粗鬆症例では骨吸収抑制薬に加え，骨形成促進薬も選択肢となる。大腿骨近位部骨折リスクを有する患者に対してはエビデンスに基づき，ビスホスホネート薬，デノスマブ，ロモソズマブが候補薬となる。

Q 骨折リスクにより治療薬選択は変更すべきか

生命予後・QOL維持の観点から予防すべき骨折として，椎体骨折と大腿骨近位部骨折の両者があげられる。大腿骨近位部骨折を抑制するエビデンスのある薬物は少なく，大腿骨近位部骨折リスクが高い患者には，アレンドロネート，リセドロネートに加えて，ゾレドロン酸，デノスマブ，ロモソズマブが第一選択薬としてあげられる。椎体骨折の抑制効果に関しては，直接比較試験はないものの，テリパラチドやアバロパラチド，ロモソズマブが現時点でよい適応となる。

Q 病態に基づいて治療薬を選択すべきか

主たる骨粗鬆症治療薬の併用は行わないことが基本となる。ただし，活性型ビタミンD_3薬は単独でも骨粗鬆症治療薬として認可されているものの，血清カルシウム×リン積を上昇させ，骨石灰

化率を上昇させる効果も有するため，他の骨粗鬆症治療薬との併用は理にかなっている。

JOINT-02 研究の成果として，椎体骨折を複数有する例やグレード 3 の椎体骨折を有する重症骨粗鬆症例などの椎体骨折の高リスク患者に対して，アレンドロネート単独投与群に比してアレンドロネート＋活性型ビタミンD_3薬投与群では投与最初の 6 ヵ月の新規椎体骨折発生率が有意に（HR 0.53）低下していた[86]。

長期にわたる骨粗鬆症治療では薬物を変更して行う逐次療法も選択肢となる。骨吸収抑制薬投与後に骨形成促進薬を投与するとその効果は限定的なものとなることが知られており，骨形成促進薬投与後に骨吸収抑制薬に変更して継続投与することは骨量維持に重要なことが知られていることから，骨形成促進薬を最初に投与し，その後に骨吸収抑制薬を継続する考え方が一般的となる（**第 5 章 A. m. 薬物の併用療法・逐次療法**参照）。

Q 併存疾患により治療薬を選択すべきか

高齢者での加齢に伴う腎機能低下は広範にみられるため，腎機能に応じて治療薬の選択を考慮する必要がある。eGFR＜ 60 mL/ 分では，eGFR 低下につれて，血清 PTH の上昇・血清 1,25 水酸化ビタミン D 欠乏が著明となり，皮質骨多孔化により大腿骨近位部骨折リスクが上昇する。したがって，活性型ビタミンD_3薬の投与は理にかなったものであるが，腎機能低下に伴い尿中へのカルシウム・リン排泄は低下することから高カルシウム血症のリスクが高くなるため，過剰投与に注意する。腎機能低下患者では高カルシウム尿症が起こらず，直接血清カルシウムが上昇するため注意が肝要である。

中等度の腎機能低下でも薬物代謝への影響を考慮して慎重な投与が必要となる。ビスホスホネート薬の一部は禁忌，それ以外の薬物も慎重投与となっていることが多いものの，骨密度上昇による骨折抑制効果が期待できる。デノスマブやロモソズマブも顕著な骨密度上昇作用が報告されているが，投与後の低カルシウム血症については腎機能正常者に比して高度となるため，特に注意を要する（**第 6 章 B. b.（2）慢性腎臓病（CKD）**参照）。

E．骨粗鬆症における骨折治療

大腿骨近位部骨折

1）分類

高齢者に発生する大腿骨近位部骨折（hip fracture）は，関節面に近い側から①骨頭骨折，②頚部（骨頭下も含む）骨折，③頚基部骨折，④転子部骨折，⑤転子下骨折に分けられる[87, 88]。骨折の部位によって手術の方法や予後が異なることから，骨折自体の治療という観点ではこれらを明確に分ける必要がある。特に，関節包内骨折である頚部骨折と関節包外骨折である転子部骨折は，解剖学的・血行動態的・生体力学的に異なるため，骨癒合率・骨壊死率・遅発性骨頭圧潰の発生率に差がある。疫学調査では，大腿骨近位部骨折を頚部骨折と転子部骨折の２つに大きく分けて報告されることが多い。

2）治療

① 骨頭骨折

骨に圧潰がない場合は安静，免荷を行って経過観察を行う。圧潰をきたした場合は，人工骨頭置換術や人工股関節全置換術が適応となる。

② 頚部（骨頭下も含む）骨折

手術に耐えうる全身状態の患者には手術治療を選択すべきである[87, 88]。転位のない骨折（Garden stage Ⅰ，Ⅱ）では骨接合術が行われる。内固定材としてはcannulated cancellous screw，sliding hip screw，フックピンなどが用いられる。転位のある骨折（Garden stage Ⅲ，Ⅳ）では，若年者や全身状態不良の場合に骨接合術が選択されることがあるが，多くは人工骨頭置換術が行われる。転位のない骨折に対して保存治療を行うと 14 ～ 46 %に転位を生じ，後に手術を必要とすることから，X線像で診断できない不顕性骨折（occult fracture）であっても内固定することが望ましい[87]。骨接合術では術後しばらく荷重制限することが多く，人工骨頭置換術では荷重制限は必要ない。

③ 頚基部骨折

頚基部骨折はその定義が明確でなく，頚部骨折と転子部骨折のどちらにも分類できないものを頚基部骨折とよんでいるのが実情である[87, 88]。多くの頚基部骨折は転子部骨折に準じた内固定方法が行われている。しかし，頚基部骨折は回旋不安定性があり，一般的に骨接合術の術後成績は転子部骨折より劣る。骨折治療のためには頚基部骨折を転子部骨折から区別することが重要で，頚基部骨折には回旋防止機能をもった内固定材が推奨される。また粉砕骨折には人工骨頭置換術を選択することもある。

④ 転子部骨折

早期に離床し日常生活へ復帰するために，転位のない骨折であっても骨接合術を行うのが原則である。骨接合術に用いる内固定材には，sliding hip screw，short femoral nail，髄内釘がある。早期手術は合併症が少なく，生存率が高く，入院期間が短い。2014 年のわが国における手術待機期間は平均 4.1 日（頚部骨折は平均 4.9 日，合わせて平均 4.5 日）であり，欧米に比べて長い[89]。

術後早期より荷重を許可する。不安定型で手術による骨性接触獲得に不安がある場合には部分荷重から開始するが，高齢者の場合は荷重コントロールが困難であり，免荷とならざるをえないことがある。

⑤ 転子下骨折

転子下骨折と転子部骨折を明確に分けることは難しく，両者はオーバーラップしている。原則として手術の適応である。内固定材にはshort femoral nailあるいは髄内釘，まれにはプレートが用いられる。手術は骨折部を展開せず閉鎖的に行うことを基本とするが，骨折の整復が困難な場合には局所を展開することがある。骨癒合が得られず，再手術を要することがある。

3）生命予後

大腿骨近位部骨折は運動機能を害するだけでなく，生命予後を悪化させる。大腿骨近位部骨折 1 年後の死亡率は日本では 10 %前後，海外では 10 ～ 30 %と報告されている[87, 90]。日本整形外科学会骨粗鬆症委員会からの報告では，大腿骨近位部骨折 10,754 例（頚部骨折 4,537 例，転子部骨折 6,217 例）における 1 年後の死亡率は 10.1 %であった[90]。スペインからの報告では，大腿骨近位部骨折 1 年後の死亡率は女性 18.3 %，男性 28.5 %であった[91]。1 年後の対側骨折率は女性

2.5％，男性 2.3％で，両側骨折した場合の 1 年後の死亡率は女性 26.8％，男性 43.8％であった。施設に入所しているフレイル高齢者の大腿骨近位部骨折 30 日後の死亡率は，保存治療群 83％，手術治療群 25％と報告されている[92]。ビスホスホネート薬を用いた骨粗鬆症治療は大腿骨近位部骨折後の死亡率を有意に低下させる[93, 94]。欧米の国々と比較して，わが国では入院期間が長く，死亡率が低いことが知られている。

4）機能予後

わが国の大腿骨近位部骨折 650 例のコホート研究によると，術後 6 ヵ月で骨折患者の約半数は歩行能力が骨折前レベルまで回復し，その後はほとんど変化しなかった[95]。退院時に一本杖歩行が達成できるようになった患者は，その後の経過がよい。骨折受傷後 2 日以内にリハビリを開始した早期リハビリ介入群は，そうでない群と比べて，退院時に自立歩行ができている補正 OR が 2.01（95％ CI：1.34 ～ 3.02）と有意に高い[96]。わが国は米国と比べて手術までの待機期間が長く，術後の部分荷重の開始が遅い。このことが術後 3 ヵ月時の歩行能力の低さを予測する独立因子になっている[97]。受傷後早期にリハビリを開始することが歩行能力の再獲得に重要である。

5）二次性骨折予防

2022 年 4 月の診療報酬改定で，大腿骨近位部骨折患者に対する「二次性骨折予防継続管理料」，さらに「緊急整復固定加算」「緊急挿入加算」が新設された。この改定は，大腿骨近位部骨折の再骨折予防とともに，OLS 活動そのものを広く推進するために大きな意義をもつものと考えられる。その算定要件や施設基準などについては日本骨粗鬆症学会のウェブサイト[98]で解説しているので参照いただきたい。

椎体骨折

1）分類

骨粗鬆症分野では，一定の基準（日本骨代謝学会の基準や Genant らの SQ 法[99]など）を満たす椎体の変形を臨床症状の有無とは無関係に，形態骨折（morphometric fracture）という（**図 4-3**）[100]。なお，ここでいう変形とは椎体の圧潰変形のことであり，変形性脊椎症などにみられる骨棘などの変形や側弯などの脊柱変形のことではない。変形のタイプには楔状椎（wedge），魚椎（biconcave），扁平椎（compression, crush）がある。一般に，楔状椎は胸腰椎移行部に多く，魚椎は腰椎に多い。

ある一時点における椎体の変形の程度で判定される既存骨折（prevalent fracture）と，2 つの時点

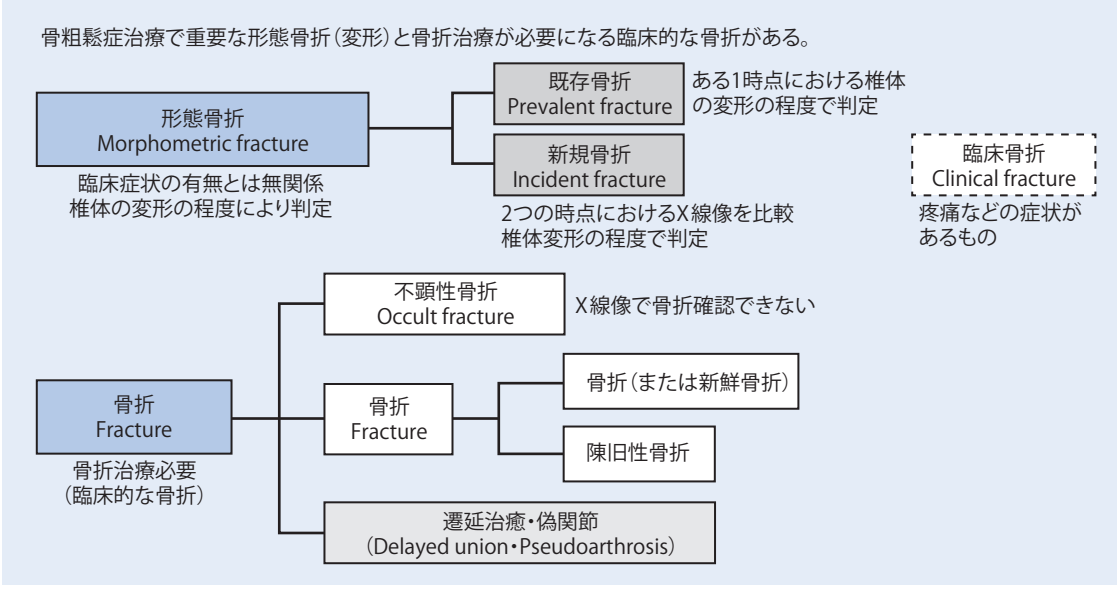


図 4-3　椎体骨折の分類（文献 100 より引用）

診療上，椎体骨折の診断は骨粗鬆症分野と骨折治療分野で意義が異なってくる。たとえば不顕性骨折は形態骨折の基準では椎体骨折ではないが，臨床では治療が必要な骨折である。

におけるX線像を比較して椎体変形の変化の程度で判定される新規骨折（incident fracture）がある。新規骨折で椎体変形の度合いが増強したものを増悪（worsening）として区別する場合がある。新規骨折のうち疼痛などの臨床症状を伴っているものを臨床骨折（clinical fracture）とよぶ。

骨折後の時間的経過により，新鮮骨折（fresh fracture）と陳旧性骨折（old fracture）に区別する。遷延治癒（delayed union）は平均的な骨癒合期間（通常３～６ヵ月）で治癒が進んでいない状態をいう。偽関節（pseudoarthrosis）は受傷から９ヵ月が経過し，直近の３ヵ月にわたり治癒傾向の兆候が認められない場合であり，クレフト形成の有無は問わない。また，X線像で骨折が確認できないがMRIや骨シンチグラフィで診断される骨折を不顕性骨折（occult fracture）とよぶ[100]。

2）評価

椎体骨折は胸椎・腰椎の側面X線像における椎体変形の程度で評価する。その方法にはQM法とSQ法がある。QM法は原発性骨粗鬆症の診断基準（1996年度改訂版）に明記された[101]。SQ法は1993年にGenantらが提唱した方法[99]で，これまでに国内外の骨粗鬆症治療薬の臨床試験で多用され，多くのエビデンスが構築されている（**第２章 C.a. 図２-６**参照）。椎体をSQグレード０から３までに分類し，グレード３の骨折を有する例はグレードの低い骨折を有する例よりも骨折リスクが高いことが知られている[102]。

グレード分類は骨折数だけでなく，椎体変形の程度で骨折リスクを評価できる利点がある。また，骨折治療の観点からはX線像で椎体の変形を認めなくても，①X線像上，明らかに骨皮質の連続性が断たれている場合，②MRI矢状面像のT１強調像で，椎体に限局してその一部が帯状あるいはほぼ全部が低信号の場合（STIR像では同領域にほぼ一致して高信号を認める場合）には椎体骨折と判定する。

3）治療

受傷してからの期間が短い疼痛のある新鮮椎体骨折例では，局所の安静，コルセットなどによる外固定，鎮痛薬投与が初期治療となる[103]。新鮮椎体骨折に対する保存治療の成績（椎体変形，QOL，疼痛）は，装具の種類（硬性装具か軟性装具か）に依存しない[104]。多くの場合，保存治療で良好な経過をたどるが，10～35％は保存治療抵抗性で遷延癒合や偽関節となりADLが悪化する[105, 106]。そのため胸腰椎移行部の骨折や椎体後壁損傷には画像検査を頻回に行い，椎体圧潰の有無や骨癒合の進行を確認することが必要である。

次のような椎体不安定性を有する骨折には手術が適応となる。①高度な椎体破壊と後方要素に損傷を伴う不安定型破裂骨折で，神経損傷が合併もしくは遅発性に発生する危険性がある，②楔状圧迫骨折で50％以上の椎体圧潰率あるいは20％以上の局所後弯があり，後方靱帯複合体損傷を伴いかつ神経症状が改善しないか，もしくは日常生活に影響する腰痛を長期に認める，③屈曲伸延損傷で後方離開や椎体骨折が中等度以上，④前方・中央・後方の３つの支柱損傷，⑤神経損傷を合併している後方要素単独損傷，⑥多椎体損傷などである[107]。手術は椎体形成術や各種インストゥルメンテーションを用いた固定術（脊柱再建術）が行われる。

その他の骨折

1）種類

大腿骨近位部骨折と椎体骨折以外の脆弱性骨折としては，橈骨遠位端骨折，上腕骨近位部骨折，肋骨骨折，骨盤（恥骨，坐骨，仙骨を含む）骨折，下腿骨骨折がある[75]。FRAX®で骨折発生確率が算出される主要骨粗鬆症性骨折は，臨床椎体骨折，大腿骨近位部骨折，橈骨遠位端骨折，上腕骨近位部骨折の４つである[108]。臨床的に頻度が高く，手術を要することが多いのは，橈骨遠位端骨折と上腕骨近位部骨折である。ともに，転倒して肩や肘や手をついたときに生じる。

骨粗鬆症の進行例では肋骨骨折や骨盤骨折をきたすことがある。肋骨骨折や骨盤骨折は疼痛が続き，時間を経てから骨折が明らかになる例がある。骨粗鬆症を基盤とした脆弱性骨盤骨折は増加しており，手術を要する症例が増えてきている。脆弱性骨折としての下腿骨骨折は，軟部組織関連の合併症をしばしば伴っており，手術を要することが多い。

2）治療

① 橈骨遠位端骨折

橈骨遠位端骨折の治療には，ギプス固定，経皮的鋼線刺入固定，創外固定，掌側ロッキングプレー

トによる内固定などの方法がある。転位が大きな例，骨粗鬆症合併例，徒手整復した後に骨折部が不安定な例，関節内骨折で関節面のギャップや段差がある例などは手術のよい適応である[109]。骨粗鬆症による骨脆弱性があると，ギプス固定による保存治療や経皮的鋼線刺入固定では整復位を保持することが難しい[110, 111]。

身体的活動度の低い高齢者では，ある程度の変形が残存することを前提に保存治療が選択されることがあるが，活動的な高齢者に対しては掌側ロッキングプレートによる内固定が勧められている[112, 113]。

② 上腕骨近位部骨折

転位が小さな骨折は保存治療の適応であり，三角巾やバストバンドなどを用いて腕を体幹に固定する。骨癒合後の肩関節可動域訓練が必要である。ハンギングキャスト法や骨癒合を待たずに，骨折後早期から上肢下垂位で振り子運動を行う早期運動療法もある[114]。

転位が大きな例，骨片が多数ある例，骨欠損のある例，徒手整復した後に骨折部が不安定な例，保存治療で骨癒合しない例などは手術の適応である。手術には，鋼線，髄内釘，ロッキングプレートなどを用いて内固定する方法がある。脱臼骨折や粉砕骨折などでは人工骨頭置換術や（リバース型）人工肩関節全置換術を行うことがある。

③ 骨盤骨折

腰痛や仙腸関節部痛が主症状で，腰椎疾患と間違われることが少なくない。X線骨盤前後像では骨盤後方部の損傷を見落とすことがある。診断にはCT，MRI，骨シンチグラフィが有用である。脆弱性骨盤骨折で早期に発見されたものでは，まず床上安静と疼痛に対する加療を行う。受傷時から大きな転位のある例，保存治療を行っても疼痛が軽快しない例や転位が増大する例，偽関節例には内固定を行う[115]。手術適応の判断にはRommens分類が有用である[116]。内固定材は腸骨骨折にはプレート，仙骨骨折にはスクリュー（trans iliac trans sacral screw）が主に用いられる。恥骨骨折には逆行性スクリュー固定もしくはプレート固定が行われる。

F. 治療効果の評価と管理

a．画像診断による評価

骨密度測定法の種類と特徴

画像診断を用いた治療効果の評価には，1）脊椎X線像による新規・増悪椎体骨折発生の有無の評価，2）骨密度測定法による骨密度の変化の検出がある。

1）脊椎X線像による新規・増悪椎体骨折発生の有無の評価

X線像による胸腰椎側面像に基づく椎体骨折の評価法については，**第２章C. a. X線像による椎体骨折の評価**を参照いただきたい。

SQ法[99]は椎体骨折評価に有用な方法であるとともに，骨粗鬆症のモニタリングにも有用な方法と知られている[102]。椎体の変形のグレードが０から１，２，３へ変化した場合を新規椎体骨折と評価し，グレード１から２，３，グレード２から３へ変化した場合は増悪骨折として，骨粗鬆症治療による骨強度増強効果が反映されていないと判断し，治療方針の変更の検討が求められる。投与期間が十分でない場合には，新規骨折や増悪骨折を発生する可能性もあるため，患者の骨折リスク状況や治療薬の特性も勘案して評価する必要がある。たとえば，大腿骨近位部骨折後１年以内は再骨折のリスクが高く，ビスホスホネート薬で新規骨折を抑制できないことは十分認識しておくべきである。

2）骨密度測定法による骨密度の変化の検出

躯幹骨測定法としてDXA，QCT，末梢骨測定法としてDXA，HR-pQCT，MD，computed X-ray densitometry（CXD），digital image processing（DIP）法がある。臨床において治療効果を判定する基準が示されている測定法はDXAのみであり，治療効果判定の標準となっている[117]。理由としては，高い再現性と汎用性，低被曝，操作性，測定値と骨折リスクとの良好な相関による。問題点としては，面積骨密度として算出するため骨のサイズが影響する点，骨に重なる測定値に影響する要素を除外できない点，海綿骨と皮質骨を合わせたintegrated BMDとして算出する点であるが，以上の問題点を認識したうえで活用すれば，臨床における有用性は高い。

その他の測定法の概要と利点・欠点を述べる。

QCTは，臨床に使用するCT装置を用いて椎体あるいは大腿骨近位部の二次元像や三次元像より，単位体積あたりの骨密度（mg/cm^3）として，海綿骨と皮質骨密度を個々に，また全骨の骨密度を測定できる。QCTでは上記のような他の測定法にはない優れた点があるが，被曝線量・アクセス・保険適用外であるという制限がある[118]。

HR-pQCTは四肢測定に限られるが，微細構造評価を可能とし，別の視点からの評価が可能である。現状としては，限られた施設で研究目的に使用されている。

MD，CXD，DIP法は指骨を対象にX線撮影で評価する方法であり簡易性に優れるが，精度および感度において治療効果評価には限界がある。

治療効果判定のタイミングと判定基準

DXAによる骨密度の変化の検出

測定間隔は患者の年齢，治療開始時骨密度，治療薬の種類，骨減少に関係する臨床因子によって個々に検討する必要がある[119]。一般的に，治療開始１年後，治療法が確立された後は１年間以上の間隔でよい。治療経過観察中であっても，新規骨折発生や新たな骨折危険因子が増えたタイミング，またビスホスホネート薬治療を一時的に中止する可能性を検討する場合においては，骨密度測定を行うことが推奨される。

上記原則に則らず，観察期間を短縮する必要がある場合としては，急激な骨減少・増加をきたす薬剤の投与（グルココルチコイド，アロマターゼ阻害薬，抗アンドロゲン療法，骨形成促進薬），あるいは急激な骨減少・増加をきたす病態（吸収不良，全身性炎症性疾患，長期不動，人工閉経）がある。

モニタリングの判断基準については，実測値（g/cm^2）の変化量を用いて評価し，YAMやT値の変化率では評価しない。骨密度測定法の測定精度

に基づいて治療による変化量の有意性を評価するため，判定基準として，最小有意変化（least significant change: LSC）を用いる。LSCとは変動係数（coefficient of variation: CV）に一定の値を掛けた値で，経過観察における骨量変化の検出限界とされる。CVとは繰り返して何回か測定した値のSDと平均値の比率（%）で表される（＝SD÷平均値×100）。LSCとCVの関係は以下の式で表される。

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

Z′は統計学的信頼水準によって決まる定数，95%の信頼水準の場合は1.96となる。すなわち，CVの2.77（$=1.96 \times \sqrt{2}$）倍以上の変化をもって有意と判定される。

したがって，LSCが5.0%の装置であれば，前回測定値との比較で5%以上の変化があれば，有意な変化と判断する。所属の医療機関のDXA測定精度とLSCを把握しておくことが重要である。

治療効果判定に適したDXA測定部位は，腰椎正面が最も検出感度が高く推奨される。高度の退行性変化や測定領域内の椎体骨折，高度大動脈石灰化などで腰椎DXAによる評価が不適当と考えられる場合は，全大腿骨近位部（total hip）DXAの値を用いる。ウォード三角部骨密度は評価に用いない。これらの測定が困難な場合には橈骨骨密度を求めるが，参考値という位置づけである。経過観察時の測定には，同一の機器・測定部位・測定モード・解析方法を使用することが肝要である。

Q DXAの測定値を不正確にする要因は何か

モニタリングにおいて測定値に影響を及ぼす因子には，以下が考えられる。

① **被検者の問題**：測定範囲内に新規椎体骨折が発生した場合，造影剤（バリウム，放射性物質など）が残留している場合，整形外科的インプラントなどが測定領域に挿入された場合，体動が抑制できない場合，超過重体重例。

② **測定の問題**：患者のポジショニングの再現性。過去の検査イメージを参考にして，ポジショニングの再現性には細心の注意を払う必要がある。

③ **測定器の問題**：異なる機器での測定，測定器制度管理不良，測定モード・測定部位・測定範囲・解析方法の再現性が得られない場合。

まとめ

画像診断を用いた治療効果の評価には，脊椎X線像による新規椎体骨折発生の有無の評価，骨密度測定法による骨密度の変化の検出がある。

前者については胸腰椎側面像に基づいてSQ法により新規椎体骨折，増悪骨折の有無により，骨強度効果が得られているかを判定する。後者については，DXAでの評価が基本である。モニタリング部位は腰椎がベストであり，次いで全大腿骨近位部である。測定間隔は治療開始1年後が目安であるが，個々の症例に応じて変える必要もある。また，治療効果評価には骨密度値を用いて，LSCに基づき判断する。DXA測定時のポジショニングに細心の注意を払うことが，正確な治療効果を把握する基本である。

b. 骨代謝マーカー

（1）骨代謝マーカーの測定

骨代謝マーカーの種類と特徴

図4-4および**表4-7**に示すように，骨代謝マーカーは骨芽細胞に由来する酵素が骨形成マーカーとして活用され，一方で破骨細胞由来の酵素は骨吸収マーカーとして用いられている。また，コラーゲンの生成過程におけるプロコラーゲンの分解産物は骨形成マーカーに属し，一方でコラーゲンの

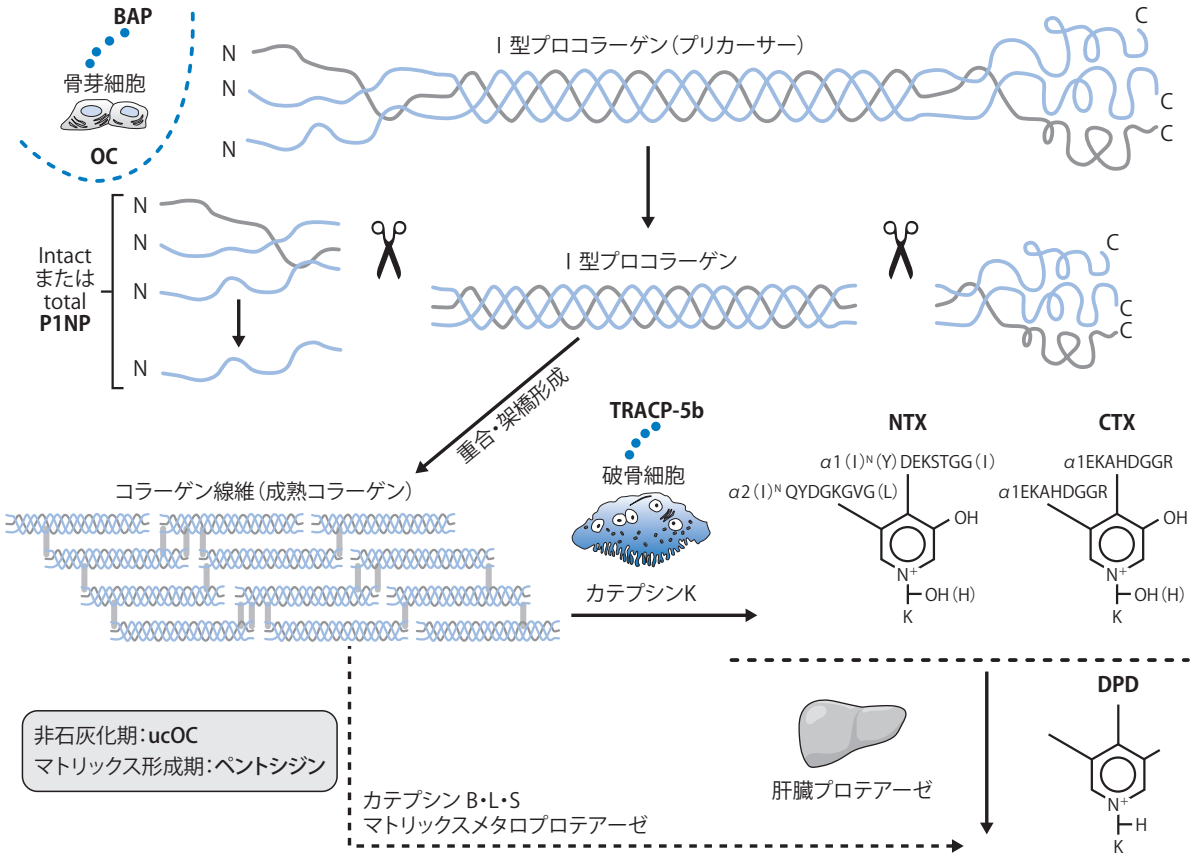


図4-4　骨代謝における骨代謝マーカー動態

骨形成マーカーは主に骨芽細胞から分泌される酵素やプロコラーゲンが成熟コラーゲン化する際に分解される際に出現するペプチド分子，骨吸収マーカーは成熟コラーゲンの分解により分泌される分解産物（ペプチド）や破骨細胞より分泌される酵素などがあげられる。それ以外には，成熟コラーゲンの非石灰化期およびマトリックス形成期に出現するペントシジンなどが知られている。

表4-7　骨粗鬆症診療で用いられる骨代謝マーカーおよび骨代謝関連検査項目

種類	略語
骨形成マーカー	
オステオカルシン	OC
骨型アルカリホスファターゼ	BAP
I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド	P1NP
骨吸収マーカー	
デオキシピリジノリン	DPD
I 型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX
I 型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b	TRACP-5b またはTRAP5b
骨マトリックス関連マーカー	
低カルボキシル化オステオカルシン	ucOC
ペントシジン	略語なし
骨代謝関連検査項目	
25-ヒドロキシビタミンD	25(OH)D

分解産物は骨吸収マーカーとして知られている。さらに，骨マトリックス関連物質なども骨マトリックス関連マーカーとして分類されている[120-122]。

骨形成マーカーとしては，骨芽細胞から分泌される骨特異的非コラーゲン性タンパク質のオステオカルシン（osteocalcin: OC）がある。OCはビタミンK依存性カルボキシラーゼの作用によりγ-カルボキシル化される。骨型アルカリホスファターゼ（bone alkaline phosphatase: BAP）は，類骨形成および石灰化作用において重要な役割を果たす酵素である。I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド（type I procollagen-N-propeptide: P1NP）は，骨芽細胞で合成・分泌されたI 型コラーゲンがペプチダーゼの作用により切断・放出された代謝産物である。測定法の違いにより，三量体はIntact（インタクト）P1NP，三量体と単量体を併せたtotal（トータル）P1NPがある。

骨吸収マーカーとしては，コラーゲンのヒドロキシピリジニウム架橋であるデオキシピリジノリン（deoxypyridinoline: DPD），架橋部位を含むコラーゲンテロペプチドのⅠ型コラーゲン架橋N-テロペプチド（type I collagen crosslinked N-telopeptide: NTX），Ⅰ型コラーゲン架橋C-ペロペプチド（type I collagen-C-telopeptide: CTX）などがある。破骨細胞内酵素である酒石酸抵抗性酸ホスファターゼのアイソザイム，破骨細胞機能を反映する酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b（tartrate-resistant acid phosphatase-5b: TRACP-5b）も骨吸収マーカーである[123]。

OCは，分子中に3つのグルタミン酸（glutaric acid: Glu）残基（17位，21位，24位）があり，この部分がビタミンK依存性カルボキシラーゼの作用によりγ-カルボキシグルタミン酸（γ-carboxyglutamic acid: Gla）となる。骨中のビタミンKが不足すると，このγ-カルボキシル化が十分に起こらず，その分子中のGluはGlaに変換されない。Gla残基のない，あるいは脱炭素したOC（Glu-OC）を低カルボキシル化オステオカルシン（undercarboxylated osteocalcin: ucOC）とよぶ。終末糖化産物（advanced glycation end-products: AGEs）の一つとして知られているペントシジンは，コラーゲン架橋異常を反映し，骨質劣化を評価できるバイオマーカーとして独立した骨折危険因子であることが示された[124, 125]。

骨代謝マーカー以外に，骨粗鬆症診療では骨代謝関連検査項目として，25-ヒドロキシビタミンD（25[OH]D）が知られている。ビタミンD関連項目では，25（OH）Dのみが骨粗鬆症などの代謝性骨疾患でも使用することが可能となっている。

Q 薬剤ごとに使用すべき骨代謝マーカーは異なるか

骨代謝マーカーの国際的な取り組みとして，マーカーのハーモナイゼーションがある。2010年にIOFと国際臨床化学連合（International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: IFCC）による，骨代謝マーカーに関する合同ワーキンググループ（IFCC-IOF Working Group for Standardization of Bone Markers Assays: IFCC-IOF WG-BMA）が設けられた。2019年以降は，IFCC科学諮問委員会骨代謝マーカー部会（IFCC Committee on Bone Metabolism: IFCC C-BM）として新たにスタートした。現在，骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーとしては，どの薬剤でもP1NPとCTXが推奨されている[126-128]。なお，2023年のIFCC C-BM会議において，TRACP-5bも推奨項目となった。しかし，IFCC C-BMでは，薬剤別の推奨は行われていない。

わが国においては，各種骨代謝マーカーは骨粗鬆症診療で適正に使用が可能となったが，いくつかの保険診療上の制約があり，現行の実臨床を考

表4-8　骨粗鬆症治療薬と推奨される骨代謝マーカー

骨粗鬆症治療薬（一般名）	推奨される骨代謝マーカー
骨吸収抑制薬 ・女性ホルモン薬（エストリオール，結合型エストロゲン，エストラジオール） ・活性型ビタミンD_3誘導体（エルデカルシトール） ・ビスホスホネート薬（エチドロネート，アレンドロネート，リセドロネート，ミノドロン酸，イバンドロネート，ゾレドロン酸） ・SERM（ラロキシフェン，バセドキシフェン） ・抗RANKL抗体薬（デノスマブ）	第1選択：TRACP-5b 第2選択：NTX ただし，6ヵ月に1回，BAPまたはP1NPを測定（どちらでもよい）
骨形成促進薬 ・テリパラチド（遺伝子組換え） ・アバロパラチド	P1NP 骨吸収抑制薬への逐次療法を行った場合：TRACP-5b
骨形成促進薬 抗スクレロスチン抗体薬（ロモソズマブ）	P1NP 骨吸収抑制薬への逐次療法を行った場合：TRACP-5b
その他 ビタミンK_2薬（メナテトレノン）	ucOC

慮すると多くの課題が存在する。骨粗鬆症における骨代謝マーカー使用の主な目的は，骨粗鬆症と診断された患者の骨代謝状態を評価し，治療薬の選択と治療効果を判定することである[120-123]。

骨吸収マーカーの保険適用対象は，治療開始前と開始後６ヵ月以内にそれぞれ１回に限り，また薬物治療方針を変更したときは変更後６ヵ月以内に１回に限り，治療効果評価のための測定が認められている。骨形成マーカーの保険適用対象は，測定に関する制限はなく，骨形成状態であればどのような疾患でも保険適用が可能と読み取れる。

最近の骨粗鬆症治療薬は短期間で効果を発揮するものが多く，骨形成促進薬の投与開始後，骨代謝マーカー（骨形成マーカー）を測定した場合は数週間から数ヵ月で有意に上昇する[129-132]。このため，保険診療（医科診療報酬点数）を考慮した場合，薬物投与後の治療効果の評価で選択すべき骨代謝マーカーは**表 4-8** に示すものが推奨される。

（２）骨代謝マーカーによる治療効果の判定

骨代謝マーカーを用いた治療薬の選択

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，その測定目的は適切な骨粗鬆症治療薬の選択とその効果判定である。骨粗鬆症診療では骨吸収抑制薬，骨形成促進薬，その他の骨粗鬆症治療薬が臨床において使用される。骨形成促進薬では，テリパラチド（遺伝子組換え），テリパラチド酢酸塩とアバロパラチドといったPTH１受容体作動薬，抗スクレロスチン抗体薬（ロモソズマブ）が保険適用となっており，治療薬選択においては既存骨折や骨密度に加え，投薬前の骨代謝回転評価も重要である。

原発性骨粗鬆症における薬物治療開始の判断において，脆弱性骨折の有無，骨密度，大腿骨近位部骨折の家族歴，FRAX® の 10 年間の骨折確率を用いるが，骨代謝マーカーは用いられない（**第４章 D. b.** **図 4-2** 参照）。閉経後骨粗鬆症などの原発性骨粗鬆症においては通常骨代謝マーカーは高値を示すが，著しい高値や低値を示す場合には続発性骨粗鬆症の鑑別が必要である[133]。甲状腺機能亢進症，原発性副甲状腺機能亢進症，二次性副甲状腺機能亢進症，多発性骨髄腫，くる病・骨軟化症などの疾患においては，骨代謝マーカーは上昇することが多い[133]。また，低ホスファターゼ症においては骨形成マーカーである骨型アルカリホスファターゼ（BAP）は低値となることが多い。そのため，骨代謝マーカーが著しい異常値を取った際には，続発性骨粗鬆症の除外が必要である。ただし，関節炎や骨折などの局所における骨代謝亢進状態においても骨代謝マーカーが上昇するため，注意が必要である[134]。

CKD 患者においては，腎機能低下による影響を受ける骨代謝マーカーがあるため[135]，その影響を受けないアルカリホスファターゼ（ALP），BAP，Intact P１NP，TRACP-５b などの骨代謝マーカーの使用が推奨される[25]。これらのマーカーは長期間追跡測定した場合でも加齢に伴う腎機能低下の影響を受けないため，日常臨床においても使用しやすい。

骨代謝マーカーの変化による治療効果の評価

薬物治療効果の早期判定は，骨代謝マーカーの変化により評価可能である（**図 4-5**）。骨吸収抑制薬投与後の治療効果の評価は，骨吸収マーカーを測定した場合は投与後３～６ヵ月で有意に低下する。骨形成マーカーは骨吸収抑制に応じてカップリング現象で二次的に低下するため，骨吸収抑制薬投与６ヵ月から１年後に再測定し，現在の治療を継続するかどうかを判断する。個々のマーカーで算出された最小有意変化（minimum significant change: MSC）を超える変化が認められて，はじめて効果ありと判定できる[136]。このため治療薬の効果判定は，MSC を超える変化を示すかどうかが一つの基準となる。

臨床効果が骨代謝マーカーで評価可能なものは，骨代謝状態に強い影響をもつ薬物のみで，PTH１受容体作動薬，ロモソズマブ，デノスマブ，

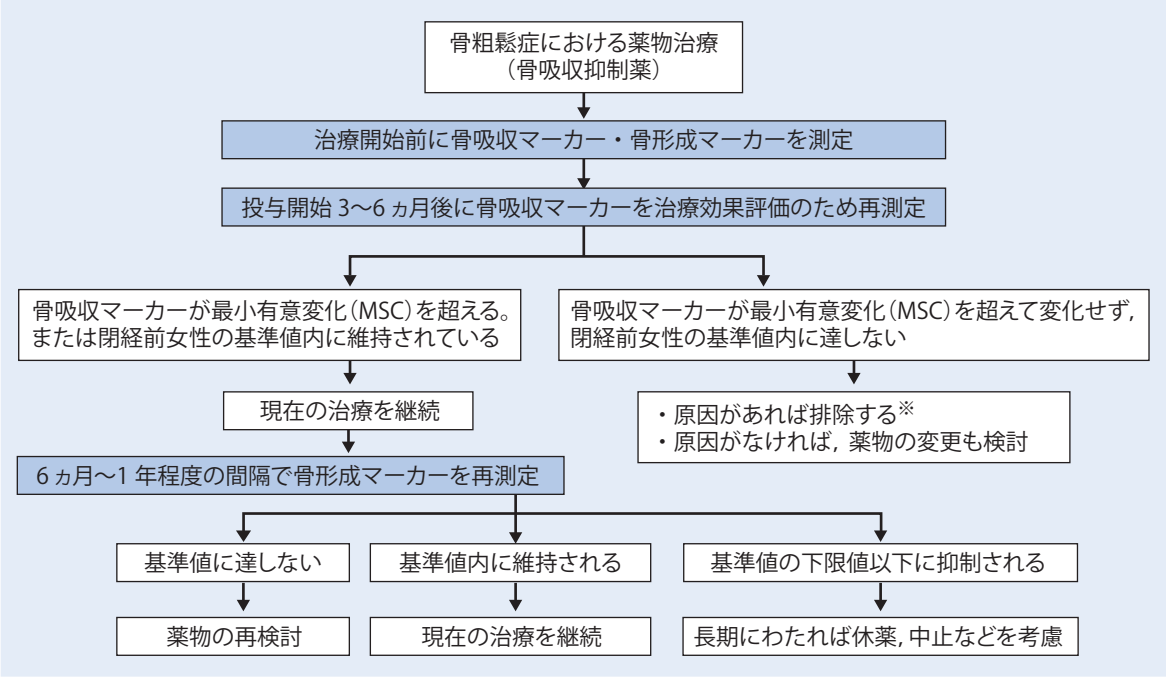


図4-5　骨代謝マーカーを用いた骨粗鬆症治療薬（骨吸収抑制薬）の治療効果判定のフローチャート
（文献144より引用）　※**表4-9**を参照

ビスホスホネート薬，SERM，女性ホルモン薬，エルデカルシトール，ビタミンK_2薬などがあげられる。エルデカルシトール以外の活性型ビタミンD_3薬（アルファカルシドール，カルシトリオール），イプリフラボン，カルシウム薬，カルシトニン薬などの骨カルシウム代謝改善薬では骨代謝マーカーを用いた評価は困難である。

骨吸収マーカーは治療開始時と治療開始後3〜6ヵ月の2回目に測定を実施し，変化率を算出する。骨吸収抑制薬を投与する場合は骨形成マーカーの変化はやや遅れるため，治療開始時と治療開始から6ヵ月程度の間隔をあけて2回目の測定を実施し，変化率を算出するとよい。骨吸収マーカーの変動幅が大きい場合には，治療開始前に2回以上測定し，平均値を基礎値とすることもある。また，変化が不明確な場合は3ヵ月後に再測定することもある。ただし，これらの方法は保険で認められていないので注意が必要である。

Q 骨代謝マーカーが有意な変化を示さないときに何を考えるか

前項で示したように，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[137]。骨代謝マーカーが有意な変化を示さない場合には，薬物が無効である以外の原因として**表4-9**が考えられる[137]。その最大要因としては，服薬アドヒアランスの不良があげられる。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，服薬状況の確認が重要である。また，ビスホスホネート薬を厳密に服用していた場合でも，食事摂取との関連による薬物吸収への影響のため，両者の時間差も詳細に聴取する必要がある。

表4-9　薬物治療で骨代謝マーカーが有意な変化を示さない場合に考えられる原因

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

まとめ

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P1NP，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，実測値を基準値にあてはめて評価することも重要である。変化率が有意でなくとも実測値が基準値内にあれば，骨代謝状態が正常範囲内であると判断できる。骨密度の変化も併せて薬物治療の効果評価を行うことが必要である。

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ヵ月を越えた時点での薬効評価では骨形成マーカー測定が有用である。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る場合は，休薬・中止を考慮する[138]。

テリパラチド（遺伝子組換え）（20 μg/日）では，投与早期より骨形成マーカーが上昇を開始しこれが持続する。そして，これに遅れて骨吸収マーカーが上昇することで，骨形成の窓（anabolic window）とよばれる骨形成優位の骨代謝回転状態となる[139]。投与1ヵ月後のP1NP上昇量が，将来の骨密度上昇と相関する[130, 140]。テリパラチド酢酸塩（56.5 μg/週）は，テリパラチド（遺伝子組換え）とは異なり，P1NPは投与開始4週後に頂値となるが，その後は低下した[141]。一方，骨吸収マーカーである尿中NTXは，プラセボ群と比較し有意に低下した。このように，テリパラチド（遺伝子組換え）とテリパラチド酢酸塩では，骨代謝マーカーの変化が一見異なるが，anabolic windowの形成は共通する。

アバロパラチドではテリパラチド（遺伝子組換え）と同様にP1NPが上昇するが，テリパラチド（遺伝子組換え）よりも早期に低下した[142]。また，アバロパラチドはテリパラチド（遺伝子組換え）よりも骨吸収マーカーの上昇が乏しく，その結果より大きなanabolic windowを形成し，強力な骨密度上昇作用を呈する[131]。ロモソズマブは，骨形成マーカーの上昇と骨吸収マーカーの低下をきたすことで，テリパラチド（遺伝子組換え）よりも大きなanabolic windowを形成し，骨密度を上昇させる[143]。骨形成促進薬の薬効評価においては，これら骨代謝マーカーの特徴をふまえて診断することが必要である。

c．QOL

QOLとは

QOL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あり，人生の生きがい，満足度を含めたものとされる[145]。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。

医療における評価指標としてアウトカム（outcome：成果）がある。QOLはそのアウトカム評価の一つであり，重要な評価である。従来，「死亡率や生存期間」が重要な評価指標であったが，医療技術の進歩や急速な高齢化による慢性疾患の増加などに伴い，患者中心の医療への志向，単に生命を維持するのみでなく，QOLが維持された寿命延伸の願いという健康に関するパラダイムシフトが進んだ。その意味で，患者立脚型医療評価の指標として，QOLの意義がある。

骨粗鬆症患者のQOL評価法

健康関連QOL尺度にはプロファイル型の包括的尺度（MOS Short Form-36：SF-36®など）[146]と，選好による尺度（EuroQOL 5 Dimension：EQ-5D[147]，Health Utilities Index：HUI[148]）がある[145]。さらに疾患特異的尺度[147]があり，その対象疾患にはがん，呼吸器疾患，糖尿病，CKD，泌尿器疾患，関節リウマチなどがある[149, 150]。

骨粗鬆症をターゲットに開発された尺度として

はOsteoporosis Assessment Questionnaire（OPAQ），Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis（Qualeffo），Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire（JOQOL）などがある[151, 152]。

JOQOL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として1999年版[151]が作成された。次いで一部改訂され，2000年度版[152]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，7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，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，**骨粗鬆症患者QOL評価質問表**参照）。

JOQOL2000年度版[152]は質問内容によって時間スケールが異なっており（健康度は1年前，体形は10年前との比較），短期間での薬物治療効果の評価には注意を要する。しかし，和式トイレに関する質問項目など，日本独自の生活習慣を反映した内容もあり，広く使用されている。現在までのいくつかの報告より，JOQOLは骨粗鬆症患者のQOL評価，薬物治療効果の指標としても有用であることが示されている。

なお，短縮版（Short form）作成への検討が行われていたが，2025年の段階で短縮版は公表されていない。質問数を限定少数にするほど，骨粗鬆症特異性が薄れ，包括尺度評価に類似する。

骨粗鬆症の予防と治療におけるQOLの位置づけ

QOLの位置づけは「骨粗鬆症治療は骨折危険性を抑制し，QOLの維持改善を図ることを目的とする」ことに示されている。

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，ADL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（GERD），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。

薬物とQOLとの関連

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[15, 153-155]。

Nevittらは，特定の薬物治療がQOLを高めるかどうかについて検討した。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改善，QOLを改善した[156]。

エルカトニン注射剤は疼痛を軽減し，JOQOLの点数を高めた[157]。

リセドロネート，ラロキシフェン，エルデカルシトールも大規模臨床試験結果によればQOLの改善効果があった[158]。

Ohtaらは，アレンドロネートと活性型ビタミンD_3薬の併用効果を検証したA-TOP，JOINT-02研究で，併用群においてJOQOLの娯楽・社会的活動のドメインでの改善が得られたと報告した[86, 158]。

以上のように，骨粗鬆症患者において薬物治療によるQOLの維持・改善が期待できる。

Q 骨粗鬆症治療がQOLに及ぼす影響は[159-166]

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

JOQOLを用いた検討では，骨粗鬆症患者と検診者を比較した結果[160, 165]や，体形や大腿骨近位部骨折との関連が明らかになっている[18, 161]。それらを以下に示す。

QOL総点数は

・年齢を重ねるとともに低下する。
・（脊椎）腰椎骨折のある人で骨折のない人に比して低い。

・(脊椎椎体)骨折数が増えるに伴い，低下する。
・脊柱の後弯変形のある人で後弯変形のない人に比して低い。なかでも「痛み」「家事動作」「姿勢・体形」「転倒・心理的要素」の点数が低い。
・高齢女性の体形，可動性と関連する[161]。
・大腿骨近位部骨折後に低下する[18]。

骨粗鬆症治療においては，エルカトニン，アレンドロネート，リセドロネート，ラロキシフェン，エルデカルシトール，そして，アレンドロネートと活性型ビタミンD_3薬の併用，テリパラチドによる薬物治療はQOLを改善する。

運動療法では転倒予防，筋力強化を介してQOLの改善が期待される。疼痛の軽減(物理療法，薬物療法，手術療法による)は，QOLの改善へとつながると期待される。

まとめ

骨粗鬆症患者の診療においてQOL評価は重要である。特に治療の目的にQOLの維持向上がある。さらにQOL評価は医師・医療者と患者との関係を深め，患者自身の思いを理解することにつながる。骨粗鬆症診療において，QOLの視点で患者の診察，治療にあたることが望ましい。

第 4 章文献

1） Huang S, Lin H, Zhu X, et al. Zoledronic acid increases bone mineral density and improves health-related quality of life over two years of treatment in Chinese women with postmenopausal osteoporosis. Endokrynol Pol 2014; 65: 96-104.
2） Iida H, Sakai Y, Seki T, et al. Bisphosphonate treatment is associated with decreased mortality rates in patients after osteoporotic vertebral fracture. Osteoporos Int 2022; 33: 1147-54.
3） Center JR, Bliuc D, Nguyen ND, et al. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1006-14.
4） Liu Z, Li CW, Mao YF, et al. Study on Zoledronic Acid Reducing Acute Bone Loss and Fracture Rates in Elderly Postoperative Patients with Intertrochanteric Fractures. Orthop Surg 2019; 11: 380-5.
5） Ljunggren Ö, Barrett A, Stoykov I, et al. Effective osteoporosis treatment with teriparatide is associated with enhanced quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: the European Forsteo Observational Study. BMC Musculoskelet Disord 2013; 14: 251.
6） Degli Esposti L, Girardi A, Saragoni S, et al. Use of antiosteoporotic drugs and calcium/vitamin D in patients with fragility fractures: impact on re-fracture and mortality risk. Endocrine 2019; 64: 367-77.
7） Hayashi S, Fukuda K, Maeda T, et al. Denosumab Treatment Improved Health-Related Quality of Life in Osteoporosis: A Prospective Cohort Study. JBMR Plus 2019; 3: e10191.
8） van Geel TACM, Bliuc D, Geusens PPM, et al. Reduced mortality and subsequent fracture risk associated with oral bisphosphonate recommendation in a fracture liaison service setting: A prospective cohort study. PLoS One 2018; 13: e0198006.
9） Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1174-81.
10） Peng J, Liu Y, Chen L, et al. Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patient with hip fracture: A meta-analysis. Pak J Med Sci 2016; 32: 499-504.
11） Cummings SR, Lui LY, Eastell R, et al. Association Between Drug Treatments for Patients With Osteoporosis and Overall Mortality Rates: A Meta-analysis. JAMA Intern Med 2019; 179: 1491-500.
12） Dhillon V, Hurst N, Hannan J, et al. Association of low general health status, measured prospectively by Euroqol EQ5D, with osteoporosis, independent of a history of prior fracture. Osteoporos Int 2005; 16: 483-9.
13） Wilson S, Sharp CA, Davie MW. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. Osteoporos Int 2012; 23: 2749-68.
14） 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.
15） 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.
16） Al-Sari UA, Tobias J, Clark E. Health-related quality of life in older people with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2016; 27: 2891-900.
17） 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.
18） 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.
19) Johansson L, Svensson HK, Karlsson J, et al. Decreased physical health-related quality of life-a persisting state for older women with clinical vertebral fracture. Osteoporos Int 2019; 30: 1961-71.
20) Babatunde OO, Bucknall M, Burton C, et al. Long-term clinical and socio-economic outcomes following wrist fracture: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2022; 33: 753-82.
21) Cecil RL, Archer BH. Arthritis of the menopause: A study of fifty cases. JAMA 1925; 84: 75-9.
22) 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.
23) Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. Intergroup Exemestane Study. 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.
24) Kanazawa I, Inaba M, Inoue D, et al. Executive summary of clinical practice guide on fracture risk in lifestyle diseases. J Bone Miner Metab 2020; 38: 746-58.
25) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. ライフサイエンス出版; 2015.
26) 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.
27) 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.
28) Chakhtoura M, Bacha DS, Gharios C, et al. Vitamin D Supplementation and Fractures in Adults: A Systematic Umbrella Review of Meta-Analyses of Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: 882-98.
29) Yao P, Bennett D, Mafham M, et al. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open 2019; 2: e1917789.
30) 厚生労働省.「日本人の食事摂取基準（2025 年版）」策定検討会報告書. https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/001316585.pdf
31) 厚生労働省. 令和 4 年国民健康・栄養調査結果の概要. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001296359.pdf
32) Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008; 336: 262-6.
33) 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.
34) Iuliano S, Poon S, Robbins J, et al. Effect of dietary sources of calcium and protein on hip fractures and falls in older adults in residential care: cluster randomised controlled trial. BMJ 2021; 375: n2364.
35) Jennings A, Cashman KD, Gillings R, et al. A Mediterranean-like dietary pattern with vitamin D_3 (10 μg/d) supplements reduced the rate of bone loss in older Europeans with osteoporosis at baseline: results of a 1-y randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2018; 108: 633-40.
36) Sunyecz JA, Weisman SM. The role of calcium in osteoporosis drug therapy. J Womens Health (Larchmt) 2005; 14: 180-92.
37) 第一三共株式会社. デノスマブ：プラリア皮下注 60mg シリンジ 添付文書第 6 版（2023 年 11 月改訂）. https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00061356.pdf
38) アムジェン株式会社. ロモソズマブ：イベニティ皮下注 105mg シリンジ 添付文書第 2 版（2021 年 7 月改訂）. https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00067879.pdf
39) Booth A, Camacho P. A Closer look at calcium absorption and the benefits and risks of dietary versus supplemental calcium. Postgrad Med 2013; 125: 73-81.
40) 石井光一，上西一弘，石田裕美，他. 簡便な「カルシウム自己チェック表」の開発とその信頼度の確定. Osteoporosis Japan 2005; 13: 497-502.
41) Kojima A, Ikehara S, Kamiya K, et al. Natto Intake is Inversely Associated with Osteoporotic Fracture Risk in Postmenopausal Japanese Women. J Nutr 2020; 150: 599-605.
42) 斎藤充. 栄養と骨：水溶性ビタミンと骨（1）. Clin Calcium 2009; 19: 1192-9.
43) Kuroda T, Uenishi K, Ohta H, et al. Multiple vitamin deficiencies additively increase the risk of incident fractures in Japanese postmenopausal women. Osteoporos Int 2019; 30: 593-9.
44) Hejazi K, Askari R, Hofmeister M. Effects of physical exercise on bone mineral density in older postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Osteoporos 2022; 17: 102.
45) Polidoulis I, Beyene J, Cheung AM. The effect of exercise on pQCT parameters of bone structure and strength in postmenopausal women--a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2012; 23: 39-51.
46) Kistler-Fischbacher M, Weeks BK, Beck BR. The effect of exercise intensity on bone in postmenopausal women (part 2): A meta-analysis. Bone 2021; 143: 115697.
47) Kelley GA, Kelley KS, Kohrt WM. Effects of ground and joint reaction force exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Musculoskelet Disord 2012; 13: 177.
48) Zhang Y, Chai Y, Pan X, et al. Tai chi for treating osteopenia and primary osteoporosis: a meta-analysis and trial sequential analysis. Clin Interv Aging 2019;

14: 91-104.
49） Simas V, Hing W, Pope R, et al. Effects of water-based exercise on bone health of middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis. Open Access J Sports Med 2017; 8: 39-60.
50） Zhao R, Bu W, Chen X. The efficacy and safety of exercise for prevention of fall-related injuries in older people with different health conditions, and differing intervention protocols: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Geriatr 2019; 19: 341.
51） Jepsen DB, Thomsen K, Hansen S, et al. Effect of whole-body vibration exercise in preventing falls and fractures: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2017; 7: e018342.
52） Hoffmann I, Kohl M, von Stengel S, et al. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. Osteoporos Int 2023; 34: 15-28.
53） Kemmler W, Häberle L, von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2013; 24: 1937-50.
54） Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements 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.
55） 日本女性医学学会．日本産科婦人科学会 後援．ホルモン補充療法ガイドライン 2025 年度版．金原出版; 2025.
56） 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.
57） Layton D, Clarke A, Wilton LV, et al. Safety profile of raloxifene as used in general practice in England: results of a prescription-event monitoring study. Osteoporos Int 2005; 16: 490-500.
58） Iikuni N, Hamaya E, Nihojima S, et al. Safety and effectiveness profile of raloxifene in long-term, prospective, postmarketing surveillance. J Bone Miner Metab 2012; 30: 674-82.
59） 顎骨壊死検討委員会．薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023．https://www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline_202307.pdf
60） Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, et al. for the FNIH Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. J Bone Miner Res 2019; 34: 632-42.
61） Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch Intern Med 2005; 165: 2414-9.
62） Blouin J, Dragomir A, Moride Y, et al. Impact of noncompliance with alendronate and risedronate on the incidence of nonvertebral osteoporotic fractures in elderly women. Br J Clin Pharmacol 2008; 66: 117-27.
63） Adachi J, Lynch N, Middelhoven H, et al. The association between compliance and persistence with bisphosphonate therapy and fracture risk: a review. BMC Musculoskelet Disord 2007; 8: 97.
64） Briesacher BA, Andrade SE, Yood RA, et al. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. Bone 2007; 41: 882-7.
65） 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.
66） Berecki-Gisolf J, Hockey R, Dobson A. Adherence to bisphosphonate treatment by elderly women. Menopause 2008; 15: 984-90.
67） Ringe JD, Christodoulakos GE, Mellström D, et al. Patient compliance with alendronate, risedronate and raloxifene for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Curr Med Res Opin 2007; 23: 2677-87.
68） Papaioannou A, Kennedy CC, Dolovich L, et al. Patient adherence to osteoporosis medications: problems, consequences and management strategies. Drugs Aging 2007; 24: 37-55.
69） 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.
70） Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. Osteoporos Int 2011; 22: 741-53.
71） 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.
72） 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.
73） Eisman JA, Bogoch ER, Dell R, et al. Making the first fracture the last fracture: ASBMR task force report on secondary fracture prevention. J Bone Miner Res 2012; 27: 2039-46.
74） Soen S, Fukunaga M, Sugimoto T, et al. Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. J Bone Miner Metab 2013; 31: 247-57.
75） 日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会．原発性骨粗鬆症の診断基準（2012 年度改訂版）．Osteoporo Jpn 2013; 21: 9-21.
76） 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会．骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版．ライフサイエンス出版; 2006.
77） 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.

78）骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版. ライフサイエンス出版; 2011.
79）Albright F. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams&Wilkins; 1948.
80）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.
81）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.
82）Chiba Y, Kimbara Y, Kodera R, et al. Risk factors associated with falls in elderly patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2015; 29: 898-902.
83）日本糖尿病学会, 日本老年医学会. 高齢者糖尿病治療ガイド 2018. 文光堂; 2018. p.82-3.
84）Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. J Bone Miner Res 2013; 28: 1811-20.
85）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.
86）Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al. A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group. 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.
87）日本整形外科学会, 日本骨折治療学会 監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 大腿骨頚部/転子部骨折診療ガイドライン策定委員会. 大腿骨頚部/転子部骨折診療ガイドライン 2021 改訂第 3 版. 南江堂; 2021.
88）前隆男. 大腿骨近位部骨折. 富士川恭輔, 鳥巣岳彦 編. 骨折・脱臼 改訂 5 版. 南山堂; 2023. p.967-1014.
89）Hagino H, Endo N, Harada A, et al. Survey of hip fractures in Japan: Recent trends in prevalence and treatment. J Orthop Sci 2017; 22: 909-14.
90）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.
91）Llopis-Cardona F, Armero C, Hurtado I, et al. Incidence of Subsequent Hip Fracture and Mortality in Elderly Patients: A Multistate Population-Based Cohort Study in Eastern Spain. J Bone Miner Res 2022; 37: 1200-8.
92）Loggers SAI, Willems HC, Van Balen R, et al. for the FRAIL-HIP Study Group. Evaluation of Quality of Life After Nonoperative or Operative Management of Proximal Femoral Fractures in Frail Institutionalized Patients: The FRAIL-HIP Study. JAMA Surg 2022; 157: 424-34.
93）Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007; 357: 1799-809.
94）Wu CH, Li CC, Hsu YH, et al. Comparisons Between Different Anti-osteoporosis Medications on Postfracture Mortality: A Population-Based Study. J Clin Endocrinol Metab 2023; 108: 827-33.
95）Fukui N, Watanabe Y, Nakano T, et al. Predictors for ambulatory ability and the change in ADL after hip fracture in patients with different levels of mobility before injury: a 1-year prospective cohort study. J Orthop Trauma 2012; 26: 163-71.
96）Hattori K, Kamitani H, Suzuki Y, et al. The association between early rehabilitation and ambulatory ability at discharge in patients with hip fractures at acute-phase rehabilitation wards: a survey of the Japan Association of Rehabilitation Database. Nagoya J Med Sci 2023; 85: 455-64.
97）Kondo A, Hagino H, Zierler BK. Determinants of ambulatory ability after hip fracture surgery in Japan and the USA. Nurs Health Sci 2010; 12: 336-44.
98）日本骨粗鬆症学会. 大腿骨近位部骨折に関わる診療報酬算定について. http://www.josteo.com/ja/liaison/effort.html
99）Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res 1993; 8: 1137-48.
100）森諭史, 宗圓聰, 萩野浩, 他. 椎体骨折評価基準(2012 年度改訂版). Osteoporo Jpn 2013; 21: 25-32.
101）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 年度改訂版). 日骨代謝会誌 1997; 14: 219-33.
102）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.
103）椎体骨折の治療と予後. 椎体骨折評価委員会. 椎体骨折診療ガイド. ライフサイエンス出版; 2014. p.107-32.
104）猪瀬弘之, 加藤剛, 大川淳. 急性期骨粗鬆症性椎体骨折への装具治療. 整形・災害外科 2020; 63: 135-40.
105）戸川大輔, 金山雅弘, 重信 恵一, 他. 骨粗鬆症性椎体骨折保存治療後の骨折治癒と EuroQOL(EQ-5D) の相関性. 日整会誌 2011; 85: 928-33.
106）山根宏敏, 酒井昭典. どのようなときに椎体骨折患者の外科的治療を考えるのか? 竹内靖博 編. jmedmook49 あなたも名医! もう悩まない! 骨粗鬆症診療. 日本医事新報社; 2017. p.140-4.
107）石井賢, 船尾陽生, 笹生豊. 胸椎・腰椎骨折. 富士川恭輔, 鳥巣岳彦 編. 骨折・脱臼 改訂 5 版. 南山堂; 2023. p.846-89.
108）Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007.
109）Oshige T, Sakai A, Zenke Y, et al. A comparative study of clinical and radiological outcomes of dorsally angulated, unstable distal radius fractures in elderly

patients: intrafocal pinning versus volar locking plating. J Hand Surg Am 2007; 32: 1385-92.
110）酒井昭典．橈骨遠位端骨折と骨粗鬆症−現状と未来．日整会誌 2016; 90: 964-72.
111）酒井昭典．橈骨遠位端骨折の治療方針．岩崎倫政，他編．OS NEXUS 13 高齢者上肢骨折に対する手術．メジカルビュー社; 2018. p.2-7.
112）Gehrmann SV, Windolf J, Kaufmann RA. Distal radius fracture management in elderly patients: a literature review. J Hand Surg Am 2008; 33: 421-9.
113）日本整形外科学会，日本手外科学会 監修．日本整形外科学会診療ガイドライン委員会，日本整形外科学会橈骨遠位端骨折診療ガイドライン策定委員会．橈骨遠位端骨折診療ガイドライン 2017 改訂第 2 版．南江堂; 2017.
114）石黒隆，橋爪信晴，中山学．上腕骨近位端骨折に対する保存的治療：下垂位での早期運動療法について．臨床整形外科 2004; 39: 15-22.
115）澤口毅．骨盤骨折．富士川恭輔, 鳥巣岳彦 編．骨折・脱臼 改訂 5 版．南山堂; 2023. p.903-30.
116）Rommens PM, Hofmann A. Comprehensive classification of fragility fractures of the pelvic ring: Recommendations for surgical treatment. Injury 2013; 44: 1733-44.
117）Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int 2014; 25: 2359-81.
118）Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. J Clin Densitom 2008; 11: 123-62.
119）International Society for Clinical Densitometry. ISCD Official Positions. https://iscd.org/learn/official-positions/
120）日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会．骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド 2018 年版．ライフサイエンス出版; 2018.
121）Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition). Clin Chim Acta 2019; 498: 101-7.
122）日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会．骨代謝マーカーハンドブック．メディカルレビュー社; 2022.
123）Vasikaran SD, Miura M, Pikner R, et al. for the IOF-IFCC Joint Committee on Bone Metabolism (C-BM). Practical Considerations for the Clinical Application of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. Calcif Tissue Int 2023; 112: 148-57.
124）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.
125）Hagino H, Moriwaki K, Wada T, et al. Urinary pentosidine level is associated with the risk of fracture in community-dwelling older adults: a prospective observational study. Osteoporos Int 2023; 34: 1703-9.
126）Cavalier E, Lukas P, Bottani M, et al. European Biological Variation Study (EuBIVAS): within- and between-subject biological variation estimates of β-isomerized C-terminal telopeptide of type I collagen (β-CTX), N-terminal propeptide of type I collagen (PINP), osteocalcin, intact fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated-unphosphorylated matrix-Gla protein-a cooperation between the EFLM Working Group on Biological Variation and the International Osteoporosis Foundation-International Federation of Clinical Chemistry Committee on Bone Metabolism. Osteoporos Int 2020; 31: 1461-70.
127）Bhattoa HP, Cavalier E, Eastell R, et al. Analytical considerations and plans to standardize or harmonize assays for the reference bone turnover markers PINP and β-CTX in blood. Clin Chim Acta 2021; 515: 16-20.
128）Cavalier E, Eastell R, Jørgensen NR, et al. Correction to: A Multicenter Study to Evaluate Harmonization of Assays for C-Terminal Telopeptides of Type I Collagen (β-CTX): A Report from the IFCC-IOF Committee for Bone Metabolism (C-BM). Calcif Tissue Int 2021; 108: 825-6.
129）Gossiel F, Paggiosi MA, Naylor KE, et al. The effect of bisphosphonates on bone turnover and bone balance in postmenopausal women with osteoporosis: The T-score bone marker approach in the TRIO study. Bone 2020; 131: 115158.
130）Niimi R, Kono T, Nishihara A, et al. An algorithm using the early changes in PINP to predict the future BMD response for patients treated with daily teriparatide. Osteoporos Int 2014; 25: 377-84.
131）Eastell R, Mitlak BH, Wang Y, et al. Bone turnover markers to explain changes in lumbar spine BMD with abaloparatide and teriparatide: results from ACTIVE. Osteoporos Int 2019; 30: 667-73.
132）Takada J, Dinavahi R, Miyauchi A, et al. Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. J Bone Miner Metab 2020; 38: 310-5.
133）今西康雄．続発性骨粗鬆症の診断と治療．日内会誌 2022; 111: 739-46.
134）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.
135）Salam S, Gallagher O, Gossiel F, et al. Diagnostic Accuracy of Biomarkers and Imaging for Bone Turnover in Renal Osteodystrophy. J Am Soc Nephrol 2018; 29: 1557-65.
136）Delmas PD, Eastell R, Garnero P, et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int 2000; 11 Suppl: S2-17.
137）Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, et al. Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and

treatment of osteoporosis (2012 edition). J Bone Miner Metab 2013; 31: 1-15.
138) Heaney RP. Is the paradigm shifting? Bone 2003; 33: 457-65.
139) Glover SJ, Eastell R, McCloskey EV, et al. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. Bone 2009; 45: 1053-8.
140) Tsujimoto M, Chen P, Miyauchi A, et al. PINP as an aid for monitoring patients treated with teriparatide. Bone 2011; 48: 798-803.
141) Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3097-106.
142) Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. for the ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 316: 722-33.
143) McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2014; 370: 412-20.
144) 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会．骨粗鬆症治療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン 2012 年版．Osteoporo Jpn 2012; 20: 31-55.
145) 池上直己，福原俊一，下妻晃二郎，他．臨床のためのQOL評価ハンドブック．医学書院; 2001.
146) Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992; 30: 473-83.
147) Brooks R. EuroQol: the current state of play. Health Policy 1996; 37: 53-72.
148) 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.
149) 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.
150) 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.
151) 高橋榮明．粗鬆症患者QOL評価質問表（1999 年度版）．日骨代謝会誌 1999; 17: 65-84.
152) 高橋栄明，岩谷力，揖場和子，他．日本骨代謝学会骨粗鬆症QOL評価検討委員会．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．日骨代謝会誌 2001; 18: 83-101.
153) Cooper C, Fogelman I, Melton LJ 3rd. Bisphosphonates and vertebral fracture: an epidemiological perspective. Osteoporos Int 1991; 2: 1-4.
154) Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D_3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.
155) 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.
156) 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.
157) Effect of calcitonin treatment in Patients with osteoporosis who developed acute low back pain due to a new vertebral fracture (ECCEO 11-IOF). Osteoporos Int 2011; 22 Suppl: S326.
158) Ohta H, Hamaya E, Taketsuna M, et al. Quality of life in Japanese women with postmenopausal osteoporosis treated with raloxifene and vitamin D: post hoc analysis of a postmarketing study. Curr Med Res Opin 2015; 31: 85-94.
159) Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. J Bone Miner Res 1992; 7: 449-56.
160) 佐久間真由美，遠藤直人．骨粗鬆症患者QOL評価質問表（日本骨代謝学会 2000 年度版）の検討．Osteoporo Jpn 2003; 11: 859-66.
161) Miyakoshi N, Itoi E, Kobayashi M, et al. Impact of postural deformities and spinal mobility on quality of life in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2003; 14: 1007-12.
162) 徳永邦彦，遠藤直人，石垣浩恵，他．円背が骨粗鬆症患者のQuality of Lifeに及ぼす影響．Osteoporo Jpn 2001; 9: 480-4.
163) 遠藤直人，徳永邦彦，遠藤栄之助，他．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・災外 2002; 45: 739-43.
164) 遠藤直人，楊鴻生．骨粗鬆症におけるQOL評価の役割．Medicament News 2003; 1753: 12-3.
165) 遠藤直人，佐久間真由美．骨粗鬆症患者のQOL評価．整形外科 2003; 54: 973-7.
166) 楊鴻生．薬物療法とQOL．骨粗鬆症治療 2004; 3: 115-21.

第5章 骨粗鬆症の薬物治療

A. 各薬物の特徴とエビデンス

a．カルシウム薬

薬物の種類と特徴

カルシウム薬には多くの製剤があるが，現在骨粗鬆症に適応を有するのは，L-アスパラギン酸カルシウムとリン酸水素カルシウムのみである。カルシウム薬を処方する場合には，製剤によってカルシウムの含有量が異なるので注意が必要である。また，錠剤と散剤の剤形があり，患者の好みにより選択される。投与量に関してこれまでの報告では500～2,000 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。

有害事象についてはプラセボに比し統計学的有意差は認めなかった[1,2]。種々の製剤をカルシウム薬としてまとめて解析した2件のメタ解析で，有害事象による中止はプラセボ群と有意差はなく，プラセボに比して統計学的有意差は認めなかった（RR 1.13，95％ CI：0.96～1.32）。しかし，カルシウム薬が個人のカルシウム吸収能を超えて投与された場合には，便秘を引き起こすことが多く，便秘の発生は投与量を減ずる目安となる。また，活性型ビタミンD_3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注意が必要である。

CQ4 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，カルシウム薬の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，カルシウム薬を投与することを提案する。

合意率 81.3％　エビデンスの強さ D

解説

本CQは，骨粗鬆症の治療目的である骨折抑制効果との関連が証明されているサロゲートマーカーである骨密度上昇効果に関するものである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いてカルシウム薬に関する文献検索を実施し，850論文が抽出された。一次スクリーニングを経て78論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に3件を推奨文作成の対象論文として採用した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象としたメタ解析[3]で，カルシウム薬500～2,000 mg/日（2年投与）はわずかではあるが腰椎骨密度を有意に上昇させた（WMD 1.66，95％ CI：0.92～2.39）。同様に全大腿骨近位部の骨密度を有意に上昇させた（WMD 1.64，95％ CI：0.70～2.57）。しかし，有意な効果がみられなかったとする報告[4,5]も多く，いずれもその変化はわずかであり，カルシウム薬の腰椎・大腿骨近位部の骨密度上昇効果は不確実である。また，研究間での効果指標（期間，評価方法）が異なり，統一指標での定量的システマティックレビューは困難である。

推奨の決定に際しては投票を実施し，16票中13票（81.3％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ5 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，カルシウム薬の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，カルシウム薬を投与することを提案する。

合意率 93.8%　エビデンスの強さ C

解説

本CQは，骨粗鬆症において最も重要なアウトカムである骨折抑制効果に関するものである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いてカルシウム薬に関する文献検索を実施し，850論文が抽出された。一次スクリーニングを経て78論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に3件を推奨文作成の対象論文として採用した。

閉経後骨粗鬆症を対象とした研究[6]で4年間にわたり1,200 mg/日のカルシウム補充療法を行ったところ，既存椎体骨折あり群で有意に椎体骨折抑制効果を認めた（RR 0.58，95％CI：0.35～0.97）。他の2論文[2,4]を併せたメタ解析でも，有意に椎体骨折抑制効果を認めた（RR 0.69，95％CI：0.49～0.99）。しかし，大腿骨近位部骨折，非椎体骨折の抑制効果は認められず（それぞれRR 1.44，95％CI：0.99～2.08，RR 1.19，95％CI：0.77～1.82），カルシウム薬の骨折抑制効果は限定的である。

推奨の決定に際しては投票を実施し，16票中15票（93.8％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

b．女性ホルモン薬

薬物の種類と特徴

「女性ホルモン」は，一般的には卵巣から分泌される性ステロイドである卵胞ホルモン（estrogen，以下E）と黄体ホルモン（progestogen，以下P）とを指す。閉経はこれらの性ステロイドが卵巣から分泌されなくなる状態であるが，骨代謝においてより重要なのはEである。血中E濃度の低下が骨吸収亢進を介して骨強度を低下させることが閉経後骨粗鬆症の病態であり，閉経後女性に対してEを投与することにより骨密度が上昇し骨折が減少することが古くから知られていた。その意味で骨粗鬆症治療における「女性ホルモン薬」は「E製剤」と同義であるが，一方で子宮を有する閉経後女性に対してE製剤を投与する「閉経期ホルモン療法（またはホルモン補充療法）」を行う際には子宮内膜増殖症抑制のためにP製剤を併用する必要があるので，両者を同時に使用した閉経期ホルモン療法に関するエビデンスを「女性ホルモン薬（E製剤）」に関するエビデンスとして取り扱うことが妥当である。

閉経期ホルモン療法のリスクとベネフィットの詳細については成書に譲るが，その副作用が喧伝される契機となったWomen's Health Initiative（WHI）研究等の再解析を経て，現在では「更年期障害の治療等を主目的として閉経後10年未満に閉経期ホルモン療法を開始した女性においては，動脈硬化性心血管疾患をはじめとする慢性疾患予防効果により総死亡率が低下する」ことが明らかにされている。『ホルモン補充療法ガイドライン2025年度版』では，「血管運動神経症状」「萎縮性腟炎・性交痛の治療」「骨粗鬆症予防」「骨粗鬆症治療」を閉経期ホルモン療法の有用性がきわめて高い疾患とする一方で，「乳癌とその既往」「静脈血栓塞栓症とその既往」「心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性疾患の既往」「脳卒中の既往」等を禁忌と定めている[7]。特に冠動脈疾患については，閉経期ホルモン療法を開始する年齢が高くなるほどリスク

が大きくなることが知られており，ホルモン補充療法ガイドラインでは「60歳以上または閉経後10年以上の新規投与」を慎重投与に含めている。骨粗鬆症治療にE製剤を用いるに際しては，これらのリスクを念頭に置く必要がある。

閉経期ホルモン療法に用いられるE製剤の種類・投与量・投与経路，および併用されるP製剤の種類・投与量・投与経路の組み合わせは無数に存在する。それゆえに，カテゴリーの評価は各種E製剤に関するエビデンスの総和として行わざるをえず，あるE製剤に関するエビデンスは他のE製剤に対しても概ね外挿可能であるという前提のもとに本項目を作成した。

また，一般的な骨粗鬆症治療薬とは異なり，閉経期ホルモン療法の骨密度上昇効果や骨折抑制効果に関する臨床研究には，必ずしも骨密度が一定水準以下に低下した脆弱性骨折ハイリスク者のみを対象としていないものが含まれていることにも注意が必要である。

なお閉経期ホルモン療法に用いられる主な製剤のうち，ジュリナ®錠・エストラジオール錠(エストラジオール，1日1回1.0 mg)，ウェールナラ®配合錠(エストラジオール1.0 mgとレボノルゲストレル0.04 mgの合剤，1日1回1錠)，エストラーナ®テープ(エストラジオール0.72 mg，2日ごとに貼り替える)には「閉経後骨粗鬆症」の保険適用があるが，これらの製剤については腰椎骨密度上昇効果のみが示されており，骨折抑制試験は行われていない。

CQ6　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，女性ホルモン薬の投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，女性ホルモン薬を投与することを推奨する。**

合意率　75.0%　　**エビデンスの強さ　A**

解説

本CQでは，女性ホルモン薬の骨密度上昇効果について検討した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベース検索により抽出された795論文のうち，一次選択で28件を，二次選択で14件を採択し，そのすべてを定性的システマティックレビューに含めた。

腰椎骨密度上昇効果については3件の定性的システマティックレビュー，2件のメタ解析，9件のRCTが二次選択の対象となったが，最終的に2件のメタ解析を推奨文作成の根拠文献とした。

Wellsらによる44件のRCTのメタ解析によれば，対照群との腰椎骨密度変化の差は1年で4.86％（95％ CI：3.70～6.02），2年で6.98％（95％ CI：5.53～8.43）であった[8]。

AbdiらによるE経皮投与に限定した9件のRCTのメタ解析によれば，対照群との腰椎骨密度変化の差は1年で3.4％(95％ CI:1.7～5.1)，2年で3.7％（95％ CI：1.7～5.7）であった[9]。

大腿骨骨密度上昇効果については6件のRCTが二次選択の対象となったが，最終的に通常用量の結合型E製剤を使用してプラセボとの比較を行った2件のRCTを推奨文作成の根拠文献とした。875人の閉経後女性を対象に結合型E 0.625 mg/日にさまざまなP製剤を組み合わせてプラセボと比較したRCT（Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions: PEPI試験）では，36ヵ月時点の大腿骨骨密度変化率がプラセボ群では−2.2％であったのに対し，結合型E群では2.4％であった[10]。822人の閉経後女性を対象にさまざまな用量の結合型E製剤の骨密度に対する効果をみたRCTにおいては，プラセボ群の大腿骨骨密度変化率が12ヵ月で−0.91 ± 0.31％，24ヵ月で−0.72 ± 0.36％であったのに対し，結合型E 0.625 mg/日群ではそれぞれ1.71 ± 0.32％，2.44 ± 0.37％であった[11]。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて「推奨文に部位の追記要」といった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中12票（75.0％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ7 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，女性ホルモン薬の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，女性ホルモン薬を投与することを提案する。

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

本CQでは，女性ホルモン薬の骨折抑制効果について検討した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベース検索により抽出された795論文のうち，一次選択で23件を，二次選択で12件を採択し，そのうち11件を定性的システマティックレビューに含めた。

椎体骨折抑制効果については1件の定性的システマティックレビュー，1件のメタ解析，1件の症例対照研究，3件のRCTが二次選択の対象となったが，最終的に1件のメタ解析を推奨文作成の根拠文献とした。

Torgersonらによる13件のRCTのメタ解析によれば，女性ホルモン薬投与群における椎体骨折のRRは0.67（95％ CI：0.45～0.98）であった[12]。

大腿骨近位部骨折抑制効果については1件の定性的システマティックレビュー，1件の症例対照研究，3件のRCTが二次選択の対象となったが，最終的に他2件のRCTを統合した1件のRCTを推奨文作成の対象文献とした。

子宮を有する閉経後女性16,608人を対象に結合型E 0.625 mg/日・メドロキシプロジェステロン酢酸エステル2.5 mg/日の合剤とプラセボとを比較したWHI-EP試験，および子宮摘出後の女性10,739人を対象に結合型E 0.625 mg/日とプラセボとを比較したWHI-E試験を統合して解析した結果，女性ホルモン薬投与群の大腿骨近位部骨折HRはプラセボ群に対し0.66（95％ CI：0.45～0.96）であった[13]。

非椎体骨折抑制効果については1件の定性的システマティックレビュー，1件のメタ解析，1件の症例対照研究，3件のRCTが二次選択の対象となったが，最終的に1件のメタ解析を推奨文作成の根拠文献とした。

Torgersonらによる22件のRCTのメタ解析によれば，女性ホルモン薬投与群における非椎体骨折のRRは0.73（95％ CI：0.56～0.94）であった[14]。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて「推奨文に部位の追記要」といった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中5票（31.2％）が「行うことを提案する」，11票（68.8％）が「行うことを推奨する」となった。100％が「行う」の方向であることから，合意形成の基準により「投与することを提案する」に決定した。

c. ビタミンDおよび誘導体

（1）アルファカルシドール，カルシトリオール

薬物の種類と特徴

アルファカルシドール（1α-ヒドロキシビタミンD_3）とカルシトリオール（1α，25-ジヒドロキシビタミンD_3）は，活性型ビタミンD_3薬である。

有害事象について，アルファカルシドール使用による死亡や高カルシウム血症の発生増加は認めなかった。一方，消化管障害と腎機能障害を検討

した報告はなく，発生増加のリスクについては不明であった。カルシトリオール使用による死亡，消化管障害，腎機能障害の増加は認めなかった。一方，高カルシウム血症発生の増加リスクを認めた[15]。

有害事象については，**第５章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ8　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，アルファカルシドール，カルシトリオールの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，アルファカルシドール，カルシトリオールを投与することを提案する。

合意率 93.8%　エビデンスの強さ C

解説

アルファカルシドールとカルシトリオールの骨密度に対する効果の検討では，RCT 4 論文[16-19]，観察研究 1 論文[20]，レビュー 5 論文[21-25]を採用し，ガイドラインに関する 1 論文を参考とした。研究期間は 6 ヵ月～ 1 年であった。腰椎骨密度に対する効果の検討では，プラセボを対照とした検討はメタ解析 1 論文[23]と RCT 1 論文[19]であり，いずれも骨密度の上昇を認めた。天然型ビタミンDと比較したメタ解析においてもアルファカルシドールとカルシトリオールは腰椎骨密度を上昇させていた。

一方，アレンドロネートやビタミンKを対照群として検討したRCT 3 論文[16-18]では，アルファカルシドールとカルシトリオールの骨密度上昇効果を認めるがアレンドロネートと比較して効果は劣っており，ビタミンKとの比較では同等の効果であった。アルファカルシドールとカルシトリオールは腰椎骨密度の上昇効果を認めるが，その上昇率は大きくなかった。その他のシステマティックレビュー[22, 23, 25]において，アルファカルシドールとカルシトリオールいずれも腰椎骨密度の上昇を認めた。

以上より，アルファカルシドールとカルシトリオールは腰椎骨密度の有意な上昇効果を有する。ただし論文数は少なく，特にプラセボを対照とした研究が少ない。また，論文間で用量設定が異なり対照薬は一定していない。

大腿骨近位部骨密度の上昇効果はカルシトリオールのメタ解析論文 1 件[25]で示されていたが，他の論文ではアルファカルシドールとカルシトリオールによる上昇効果は認めなかった。また，前腕骨骨密度に対する上昇効果を 1 件のメタ解析論文[24]が示していた。

推奨決定投票に際しては，16 票中 15 票（93.8％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ9　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，アルファカルシドール，カルシトリオールの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，アルファカルシドールを投与することを提案する。

合意率 81.3%　エビデンスの強さ C

解説

アルファカルシドール，カルシトリオールの骨折抑制効果に対する効果の検討では，RCT 3 論文[19, 26, 27]，レビュー 4 論文[15, 24, 25, 28]を採用し，ガイドラインに関する 1 論文[29]を参考としたが，近年ではアルファカルシドールとカルシトリオールともにプ

ラセボ対照研究は行われていない。研究期間は1～3年であった。椎体骨折抑制効果について，アルファカルシドール1年間の使用で骨折抑制効果を認めた研究[26]とカルシトリオールの2年以上の使用で骨折抑制効果を認めた研究[27]を，それぞれ1件のRCTで認めた。また，RCTのメタ解析[15]において，椎体骨折抑制効果はアルファカルシドールに認められたが（RR 0.56，95％ CI：0.48～0.65），カルシトリオールには認められなかった（RR 0.75，95％ CI：0.40～1.41）。一方，その効果は強くなく，単剤での使用は，他剤の使用不可の場合に限定される。また，骨吸収抑制薬との併用効果が報告されている。コストについては報告がないため判定不能であった。

以上より，アルファカルシドールは椎体骨折発生を抑制する弱いエビデンスがある。大腿骨近位部骨折や非椎体骨折に対しては，抑制効果ありとするエビデンスは認めなかった。推奨決定投票に際しては，16票中13票（81.3％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

（2）エルデカルシトール

薬物の種類と特徴

エルデカルシトール（2β-［3-hydroxypropyloxy］-calcitriol）は，活性型ビタミンD_3薬であり，アルファカルシドールを対照としたランダム化臨床試験のメタ解析において，骨吸収抑制効果，骨密度上昇効果および骨折抑制効果が示されている。エルデカルシトールは消化管のカルシウム吸収促進作用があり，アルファカルシドールに比べて，高カルシウム尿症の発症リスクが高かった（OR 1.64，95％ CI：1.22～2.20，p＝0.001）[30]。

有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ41 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，エルデカルシトールの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，エルデカルシトールを投与することを推奨する。**

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

Cochrane LibraryとMEDLINEを検索対象とし，論文の選出を行った。タイトル，アブストラクトより論文の一次スクリーニングを行い，29件が選出された。フルテキストによる二次スクリーニングを行い，29件がそのまま選ばれ，最終的には2件が定性的システマティックレビューの対象となった。

エルデカルシトールの有効性と安全性を評価したランダム化臨床試験について変量効果モデルを用いてWMDを評価したメタ解析[30, 31]の結果，エルデカルシトールはアルファカルシドールに比較して，腰椎骨密度，大腿骨近位部骨密度，大腿骨頚部骨密度を有意に上昇させた。2試験（エルデカルシトール0.75 μg投与群656例，アルファカルシドール1.0 μg投与群647例）を統合したメタ解析では，腰椎骨密度のWMDは2.80％（95％ CI：1.60～4.00，p＜0.001），大腿骨近位部骨密度のWMDは2.11％（95％ CI：0.68～3.55，p＝0.004），大腿骨頚部骨密度のWMDは1.78％（95％ CI：0.76～2.79，p＝0.001）であった[30]。

8試験（エルデカルシトール0.75 μg投与群1,222例，

アルファカルシドール 1.0 μg投与群 829 例，プラセボ群 53 例，アレンドロネートおよびビタミンDとカルシウム 109 例，ミノドロン酸 55 例，アレンドロネート 58 例，ラロキシフェン 42 例）を統合したメタ解析のサブグループ解析[31]では，エルデカルシトールはプラセボおよびアルファカルシドールに比し有意な腰椎骨密度上昇効果（vs プラセボのWMD 2.40 %，95 % CI：2.17 ～ 2.63，p＜ 0.001 および vs アルファカルシドールのWMD 1.92 %，95 % CI：0.30 ～ 3.54，p = 0.020）を示し，ビスホスホネート薬との併用でビスホスホネート薬単独に比し有意に高い腰椎骨密度上昇効果（WMD 0.78 %, 95 % CI:0.70 ～ 0.86, p＜ 0.001）を示した。また，アルファカルシドールに比べて有意に高い大腿骨近位部骨密度上昇効果（WMD 1.81 %，95 % CI：0.34 ～ 3.28，p = 0.016）を示し，ビスホスホネート薬との併用でビスホスホネート薬単独に比し有意に高い大腿骨近位部骨密度上昇効果（WMD 0.14 %, 95 % CI:0.06 ～ 0.22, p = 0.001）を示した。また，エルデカルシトールはアルファカルシドールに比し大腿骨頚部骨密度の有意な上昇（WMD 1.78 %，95 % CI：0.18 ～ 3.38，p = 0.029）を示した。

エルデカルシトールは比較的安価であり，かつ経口剤であるため，骨粗鬆症患者の価値観や好みに対する意向のばらつきは少ないと考えられる。また，QOL維持効果も示されており，薬剤コストは患者の利益に見合っている。

推奨決定投票に際しては，16 票中 16 票（100 %）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ 42　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，エルデカルシトールの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，エルデカルシトールを投与することを提案する。**

合意率 81.3%　　**エビデンスの強さ A**

解説

Cochrane LibraryとMEDLINEを検索対象とし，論文の選出を行った。タイトル，アブストラクトより論文の一次スクリーニングを行い，29 件が選出された。フルテキストによる二次スクリーニングを行い，29 論文がそのまま選ばれ，最終的には 3 件が定性的システマティックレビューの対象となった。2 件のメタ解析の結果，エルデカルシトールはアルファカルシドールに比べて，有意に椎体骨折を抑制した（OR 0.52, 95 % CI:0.29 ～ 0.95，p = 0.034，2 試験）[30]，（RR 0.71，95 % CI：0.52 ～ 0.95，p = 0.021）[31]。また第Ⅲ相臨床試験のサブ解析の結果，エルデカルシトールはアルファカルシドールに比べてグレード 3 の椎体骨折発生を有意に抑制した（HR 0.53，95 % CI：0.29 ～ 0.96，p = 0.036）[32]。一方，2 件のメタ解析の結果ではエルデカルシトールはアルファカルシドールに比べて非椎体骨折抑制効果に有意差はなかった（OR 0.44，95 % CI:0.06 ～ 3.05，p = 0.405，2 試験[30]，RR 0.65，95 % CI:0.31 ～ 1.35，p = 0.248）[31]。

エルデカルシトールは比較的安価であり，かつ，経口剤であるため，骨粗鬆症患者の価値観や好みに対する意向のばらつきは少ないと考えられる。また，QOL維持効果も示されており[32]，薬剤コストは患者の利益に見合っている。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて「椎体骨折抑制効果のエビデンスはあるが，非椎体および大腿骨近位部骨折抑制効果のエビデンスはない」といった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16 票中 13 票（81.3 %）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

d．メナテトレノン（ビタミンK_2）

薬物の種類と特徴

天然のビタミンKには，ビタミンK_1（フィロキノン）とビタミンK_2（メナキノン）の2つの型がある。基本的にビタミンK_1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K_2は腸内細菌によって合成されるか，あるいは納豆（メナキノン-7）などの食品から摂取される。天然のビタミンKには2-メチル-1,4-ナフトキノン環を共通構造として，側鎖構造の異なるフィロキノンやメナキノン-4，メナキノン-7などが存在する。ビタミンKは側鎖が置換されて，メナキノン-4となって組織で作用する[33-35]。メナテトレノン（ビタミンK_2薬）はメナキノン-4である。

ビタミンKはオステオカルシン（OC：骨芽細胞で産生されるビタミンK依存性の骨基質タンパク質）の側鎖の3ヵ所のグルタミン酸残基をγ-カルボキシル化（Gla化）する[36]。OCの作用は確立されていないが，γ-カルボキシル化されたOC（カルボキシル化OC）はハイドロキシアパタイトと結合し，骨基質が石灰化されると考えられている。しかし，ビタミンK欠乏あるいはワルファリンの存在によりこの変換が行われない場合，OCはハイドロキシアパタイトと結合することができず，低カルボキシル化OC（ucOC）として血中に放出される[37]。したがって，ビタミンK欠乏と血清ucOC高値とには有意な関連がある。また，ビタミンK_2（メナキノン-4）は核内受容体（steroid and xenobiotic receptor: SXR）と結合し，骨芽細胞系において骨関連遺伝子の発現調節を行うことが明らかにされている[38,39]。

メタ解析により，中高年におけるビタミンK摂取は大腿骨近位部骨折のリスクと関連があることが確認されている（最下位に比べて最上位ではリスクが低い，RR 0.78，95％CI：0.56～0.99）[40]。また，わが国の調査から，血中ビタミンK_1濃度が低値の女性では椎体骨折の有病率が高いこと（RR 3.58，95％CI：3.26～3.93）[41]，フランスの調査から，高齢女性において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が報告されている（OR 1.9，95％CI：1.2～3.0）[42]。これらの結果は，食事からのビタミンK摂取不足あるいはビタミンK欠乏（ucOC高値）と骨折リスクの増大の関連を示すものである。

メナテトレノンは，他の骨粗鬆症治療薬とは骨への作用が異なる。閉経後骨粗鬆症に対するRCTで，メナテトレノン投与（6ヵ月）は対照に比べてucOCを減少させ，γ-カルボキシル化OCを増加させること[43]，メタ解析により，メナテトレノン投与によるucOC/OC比（％）の変化量のWMDは−21.78％（95％CI：−33.68～−9.87）であること[44]が報告されている。

メナテトレノンは，骨粗鬆症患者において，15 mgを1日3回服用（45 mg/日）する薬剤である。安全性については，ワルファリンとの併用は禁忌であるものの（ワルファリンの作用を減弱する），血栓症を含めた重篤な副作用は報告されていない[45]。過敏症（発疹，掻痒）に加えて，脂溶性ビタミンであることから消化器症状（胃部不快感，腹痛，下痢，悪心，消化不良など），精神神経系症状（頭痛）について，発生頻度はいずれも0.1～5％未満ではあるものの留意する必要がある[46]。

CQ10　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，メナテトレノン（ビタミン K_2）の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，メナテトレノン（ビタミン K_2）を投与することを提案する。

合意率 87.5%　エビデンスの強さ B

解説

本CQは，骨折予防におけるサロゲートマーカーである骨密度の上昇効果に関するものである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，2014年以降のメナテトレノンを含むものとして抽出された論文と本ガイドライン2015年版（第V章 E. b.（5）メナテトレノン）で引用された論文，合わせて696論文のうち，一次スクリーニングで53論文，二次スクリーニングで6論文が採択された。定性的システマティックレビューに含まれたのは6論文であった。このうち除外相当と判定された3論文を除いた3論文を定量的システマティックレビュー（メタ解析）の対象として採用し，メタ解析を行った[47-49]。2論文は，わが国での無治療を対照とした研究の報告[47, 48]，1論文はインドネシアでのプラセボを対照とした試験の報告であった[49]。

メナテトレノンは，閉経後骨粗鬆症・骨量減少に対して，6ヵ月および1～2年で，腰椎骨密度を有意に上昇させることが確認された（上昇率の平均差[95% CI]は，それぞれ2.94[1.85～4.04]，3.11[1.05～5.16]）。

メナテトレノンの全大腿骨近位部の上昇効果に関する報告はなかった。

以上より，メナテトレノンには閉経後骨粗鬆症および骨量減少に対して腰椎骨密度上昇効果のエビデンスはあるが，大腿骨骨密度上昇効果のエビデンスはないと結論づけられる。したがって，「骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，メナテトレノンを投与することを提案する」と判定した。

なお，委員会での投票では，骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，メナテトレノンを投与することを提案するが14票（87.5%），投与しないことを提案するが1票（6.3%），推奨/提案なしが1票（6.3%）であった。

CQ11　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，メナテトレノン（ビタミン K_2）の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，メナテトレノン（ビタミン K_2）を投与しないことを提案する。

合意率 100%　エビデンスの強さ D

解説

本CQは，骨粗鬆症において最も重要なアウトカムである骨折抑制効果に関するものである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，2014年以降のメナテトレノンを含むものとして抽出された論文および本ガイドライン2015年版（第V章 E. b.（5）メナテトレノン）で引用された696論文とハンドサーチされた1論文，あわせて697論文のうち，一次スクリーニングで62論文，二次スクリーニングで6論文が採択された。定性的システマティックレビューに含まれたのは6論文であった。このうち除外相当と判定された2論文を除いた4論文を定量的システマティックレビュー（メタ解析）の対象として採用し，メタ解析を行った。4論文ともわが国での研究の報告であった。このうち2論

文は無治療を対照とした研究であり[47, 50]，2論文はリセドロネート（2.5 mg/日または17.5 mg/週）＋メナテトレノン併用とリセドロネート単独との比較研究であった[51, 52]。後者の一つは，医師主導型大規模臨床研究（1,983例がエントリーしたA-TOP研究会JOPINT-03）であった[52]。

メナテトレノン（1～4年）には，閉経後骨粗鬆症に対して，椎体骨折抑制効果は認められなかった（RR 1.01，95％CI：0.88～1.17）。この解析においては，選択バイアスがある（対照群における椎体骨折発生率が低い）わが国での大規模研究（4,378例がエントリーしたOF study）[45, 50]が含まれているため，これを除外して解析しても，椎体骨折抑制効果は認められなかった（RR 0.98，95％CI：0.76～1.25）。ただし，OF studyにおいては，既存椎体骨折が5個以上ある患者に限ると（サブ解析），椎体骨折抑制効果が認められている（RR 0.66，95％CI：0.47～0.91）[45, 50]。

メナテトレノン（2年）には，閉経後骨粗鬆症に対して非椎体骨折抑制効果は認められなかった（RR 0.74，95％CI：0.42～1.29）。

また，メナテトレノン（2年）には，閉経後骨粗鬆症に対して大腿骨近位部骨折抑制効果は認められなかった（RR 0.22，95％CI：0.01～4.47）。

骨折全体ではメナテトレノン（2～4年）には，閉経後骨粗鬆症に対して骨折抑制効果は認められなかった（RR 0.90，95％CI：0.74～1.10）。OF studyを除外して解析しても，骨折抑制効果は認められなかった（RR 0.92，95％CI：0.74～1.16）。

以上より，メナテトレノンには閉経後骨粗鬆症に対して骨折全体および椎体・非椎体・大腿骨近位部骨抑制効果のエビデンスはないと結論づけられる。メナテトレノンの重篤な有害事象は報告されていないことを考慮に入れ，「骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，メナテトレノンを投与しないことを提案する」と判定した。

なお，委員会での第1回目の投票では，骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，メナテトレノンを投与することを提案するが2票（12.5％），投与しないことを提案するが4票（25.0％），投与しないことを推奨するが6票（37.5％），推奨/提案なしが4票（25.0％）であり，投与する/しないの推奨/提案の決定はなされなかった。

委員会で個々の臨床研究の相対リスク（95％CI）を合わせてメタ解析の結果が提示された後に，第2回目の投票が行われた。骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，メナテトレノンを投与しないことを提案するが16票（100％）となった。

e．ビスホスホネート薬

ビスホスホネート薬の作用機序

体内に吸収されたビスホスホネート薬はすみやかに骨に沈着する。骨に取り込まれたビスホスホネート薬は破骨細胞による骨吸収の際，酸性環境下で破骨細胞の波状縁から特異的に破骨細胞に取り込まれる。窒素非含有のビスホスホネート薬（わが国ではエチドロネートのみ）はアデノシン三リン酸（adenosine triphosphate: ATP）と結合して加水分解できないアナログを形成し，破骨細胞の代謝を障害してアポトーシスを惹起する。一方，窒素含有ビスホスホネート薬はコレステロール合成のメバロン酸経路の中間産物であるファルネシルピロリン酸（farnesyl pyrophosphate: FPP）やゲラニルゲラニルピロリン酸（geranylgeranyl pyrophosphate: GGPP）の合成を阻害する[53]。FPPやGGPPはRho，Rac，Rabなどの低分子量Gタンパク質のプレニル化に必要であるため，これらのタンパク質の細胞膜への結合が阻害され，破骨細胞機能が抑制される。

ビスホスホネート薬の種類と相違点

ビスホスホネート薬は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薬は酵素による分解を受けず，生体内で代謝されにくい。炭素原子に付加

する2つの側鎖を変えたり，リン酸基をエステル化することによって，種々の類似物質が得られる。

第一世代と呼称されるビスホスホネート薬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薬では，エチドロネートが第一世代，アレンドロネート，イバンドロネートが第二世代，リセドロネート，ミノドロン酸，ゾレドロン酸が第三世代に分類される。第二，第三世代は骨吸収抑制の能力がエチドロネートと比べ，1,000～1万倍高いことが知られている[54]。

ビスホスホネート薬は体内に吸収されるとすみやかに骨に沈着し，長期間にわたって骨吸収抑制作用をもたらす。そこでビスホスホネート薬には連日投与のほか，週1回，月または4週に1回，年1回投与の製剤がある。

注射剤として，わが国ではアレンドロネートとゾレドロン酸の点滴製剤とイバンドロネートの1 mg製剤（プレフィルドシリンジ）が臨床応用されている。静脈内投与は経口投与が困難である例，服用薬剤数の多い例が治療適応となる。また，経口剤は生体利用率が1％未満である[55]ため，経口剤では十分に治療効果が得られなかった例（骨密度，骨代謝マーカーが改善しない例）では静脈内投与製剤（生体利用率100％）に切り替えることでビスホスホネート薬の治療効果が得られることが期待される。

アレンドロネートはゼリー剤が開発されている。高齢者をはじめとして嚥下機能低下のために錠剤の服用が困難な例ではゼリー剤は飲みやすい製剤である。

（1）エチドロネート

薬物の種類と特徴

エチドロネート（エチドロン酸）は，わが国で1996年に骨粗鬆症に対して保険承認された最初のビスホスホネート薬である。骨吸収を抑制し骨のターンオーバーを減少させる第一世代の窒素非含有ビスホスホネート薬である。その骨吸収抑制作用と骨形成抑制作用の発現濃度の差が狭く，骨軟化症を引き起こす危険性があり，使用にあたっては注意が必要である。したがって，投与法は周期的間歇投与が採用されている。わが国では，エチドロネート200 mgを1日1回，2週間経口投与する。再投与までの期間は10～12週間として，これを1クールとして周期的間歇投与を行う。重症の場合は，1回投与量を400 mgまで増量可能である。海外の臨床研究では，400 mg/日を2週間投与し，90日を1クールとしている。

有害事象に関する文献は系統的文献検索を行った結果，17論文が抽出され，そのうち本ガイドライン2015年版作成時から新たに施行・報告された論文は4件であった。13論文のうち，治療群と対照群で有害事象の報告がある7件でメタ解析を行い，RRは1.006（95％ CI：0.922～1.097）で，差はみられなかった。また，新しく追加された4論文のうち，2件は心房細動と胃腸障害に関するシステマティックレビューとネットワークメタ解析であった。エチドロネートは心房細動を増加させるリスクは示されなかった。胃腸障害については，他のビスホスホネート薬を含む50の研究44,279例を対象としたベイジアンネットワークメタ解析で，ビスホスホネート薬の胃腸障害の安全性について比較し，エチドロネートは対照群と比較して，胃腸障害はOR 1.16（95％ CI：0.83～1.76）と有意な関連はみられなかったが，有害事象の発生数は，ゾレドロン酸（91％）に次いでエチドロネート（8％）が多い結果であった。

残りの新しい2論文[56, 57]は観察研究で，外耳道真珠腫，脳卒中に関するものであった。外耳道真珠腫に関するものは，デンマーク人527,176例を対象とする症例対照研究で，エチドロネートの投与量（$p < 0.0001$）と真珠腫の発生率との間には，有意な投与量−イベントの関係がみられ，エチドロネートの治療期間と外耳道真珠腫のリスクとの間に関連がみられた（$p = 0.002$）[56]。脳卒中

に関するものは，英国の 62,828 例を対象とした症例対照研究で，エチドロネートは単回帰分析ではOR 1.15（95 % CI：0.86 ～ 1.53），重回帰解析では，0.89（95 % CI：0.57 ～ 1.40）と有意な関連はみられなかった[57]。有害事象については，対照群として比較して有意な増加がみられなかったが，他のビスホスホネート薬と比較すると，胃腸障害の発生が多い可能性がみられた。

有害事象については，**第 5 章 C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ 12 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，エチドロネートの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，エチドロネートを投与することを推奨する。**

合意率 81.3%　エビデンスの強さ A

解説

腰椎骨密度上昇効果に関する文献について系統的文献検索を行い，12 論文を採択した。2015 年版のガイドライン作成時から新たに報告された論文はなかった。12 論文のうち，エチドロネート群と対照群で，DXAで測定した骨密度平均上昇率と標準誤差の報告がある 4 件（うち 2 件はわが国での研究）でメタ解析を行い，骨密度上昇率の平均差は 2.90 %（95 % CI：0.898 ～ 4.898）で有意な上昇がみられた。残りの 8 論文のうち，1 件では脊椎QCTでの平均上昇率がエチドロネート群（8 %の減少）と対照群（3.8 %の減少）で差がみられなかった[58]。残りの 7 論文のうち 1 件では，エチドロネート群でベースラインから 1 年後に 2.7 %（95 % CI：1.3 ～ 4.1）の上昇がみられ[59]，残りの 6 論文では，エチドロネート群において対照群と比べて有意な骨密度上昇がみられた[60-65]。腰椎骨密度については研究の参加者数が少ないことや内服の投与量の違いはあるが，研究全体で腰椎骨密度上昇効果の一貫性がみられた。

大腿骨頚部骨密度上昇効果について系統的文献検索を行った結果，8 論文を採択し，本ガイドライン 2015 年版作成時から新たに報告された論文はなかった。8 論文のうち，エチドロネート群と対照群で，DXAで測定した骨密度平均上昇率と標準誤差の報告をした 2 件でメタ解析を行った。大腿骨頚部骨密度上昇率の平均差は 2.47 %（95 % CI：1.285 ～ 3.655）と有意な上昇がみられた。残りの 6 論文のうち，1 件ではエチドロネート投与群では 2 年後に骨密度がわずかに上昇し（$p < 0.05$）[60]，2 件ではエチドロネート群で対照群に比べ有意な上昇を認めたが[61, 62]，1 論文ではエチドロネート群でベースラインから 1 年後に 0.4 %（95 % CI：− 2.4 ～ 1.6）低下がみられ[59]，2 論文でも有意な上昇がみられなかった[63, 65]。大腿骨頚部骨密度については文献数と個々の研究の参加者数が少ないことや，わが国とは異なる内服の投与量（400 mg/ 日投与）のみの研究しかなかった。また，大腿骨頚部骨密度の上昇効果を示す研究が多いが，対照群と比較して差がない研究もあり，効果にはばらつきがみられた。

その他の部位の骨密度上昇効果に関する文献について，系統的文献検索を行った結果，5 論文（うち 3 件はわが国での研究）を採択し，本ガイドライン 2015 年版作成時から新たに報告された論文はなかった。5 論文のうち，同部位のDXAで測定した骨密度平均上昇率と標準誤差の報告をしたものはなかったため，メタ解析は実施できなかった。1 論文[66]では 24 ヵ月後，対照群では橈骨骨密度は平均 3.3 %低下したが，エチドロネート群では 0.5 %の低下にとどまり，1 論文[67]でもエチドロネート群のみを対象として中手骨，橈骨を評価し，骨密度の改善がみられた。しかし，1 論文[65]では橈骨の骨塩量を比較しエチドロネート群と対照群で差がみられず，他の論文[64]でも，前腕遠位の骨塩量を評価し，両グループ間の差は 5.1 %であり（95 % CI: −1.1 ～ 11.3），統計学的に有意ではなかった。その他の部位の骨密度については文献数と個々の研究の参加者数が少ないことや測定部位と測定方法の差異もみられた。また，骨密度の上昇効果を

示す研究はあったが，対照群と比較して差がない研究もあり，効果にはばらつきがみられた。

腰椎骨密度上昇効果については研究全体に骨密度上昇効果が示されたが，大腿骨頚部とその他の部位の骨密度上昇効果については，研究が限られており，結果のばらつきがみられた。しかしながら，有害事象は対照群と差がなく，骨密度上昇について多くの研究で示されていることから，骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，エチドロネートを投与することを推奨する。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて推奨草案，推奨度でよいといった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中13票（81.3％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ 13　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，エチドロネートの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，エチドロネートを投与することを提案する。**

合意率　100%　　**エビデンスの強さ　C**

解説

エチドロネートの海外臨床試験では，400 mg/日だが，わが国の4件の臨床試験では200 mg/日投与の検討である。椎体骨折抑制効果に関して系統的文献検索を行った結果，12論文を採択し，本ガイドライン2015年版作成時から新たに報告された論文はなかった。12論文のうち1件[68]は10件の論文のメタ解析であり，今回の残りの10論文と同じであったため，そのメタ解析の結果を利用した。椎体骨折では，エチドロネート400 mg/日を投与した8研究の統合されたRRは0.59（95％CI：0.36～0.96）で，有意な椎体骨折抑制効果が示された。そのうち，6件で二次骨折予防試験で有意な予防効果が示されたが（RR 0.53，95％CI：0.32～0.87），2件の一次骨折予防試験の結果では有意な予防効果はみられなかった(RR 3.03，95％CI：0.32～28.44)。また，エチドロネート投与量200 mg/日のわが国の臨床試験は，2論文で，400 mg/日の海外の臨床試験と同様の結果であった（RR 0.32，95％CI：0.16～0.64）[66, 69]。残りの1論文でも投与後60～150週の期間では，エチドロネート群では，プラセボ群と比較して椎体骨折率が有意に低かった（p = 0.023）[64]。以上より，8臨床試験の統合した結果では有意な予防効果がみられ，RR低下率は47％と大きく，椎体骨折抑制効果はあると考えられるが，一次骨折予防では有意な予防効果がみられず，個々の臨床試験の症例数が少なく，ばらつきも大きいため椎体骨折抑制効果については中程度の確信とした。

大腿骨近位部骨折予防効果について，系統的文献検索を行った結果，4論文を採択し，本ガイドライン2015年版作成時から新たに報告された論文はなかった。4論文は前述のメタ解析[68]に含まれるため，その結果を利用した。大腿骨近位部骨折抑制効果について，エチドロネート400 mg/日投与の3論文を統合したRRは1.20(95％CI:0.37～3.88）で有意な効果は示されなかった。個々の臨床試験でもいずれも有意な抑制効果はみられなかった。臨床試験数（3論文）と症例数（589例）も少なく，大腿骨近位部骨折抑制効果はほとんど確信できない。200 mg/日投与の1論文も同様に有意な抑制効果はみられなかった。

非椎体骨折抑制効果について系統的文献検索を行った結果，7論文を採択し，本ガイドライン2015年版作成時から新たに報告された論文はなかった。7論文は上述のメタ解析に含まれるため，その結果を利用した。非椎体骨折抑制効果について400 mg/日投与量の7論文を統合したRRは0.98（95％CI：0.68～1.42）で，有意な効果は示されなかった。個々の臨床試験でもいずれも有意な抑制効果はみられなかった。個々の臨床試験の症例数も少なく，ばらつきも大きいため非椎体骨折抑制効果はほとんど確信できない。200 mg/日の投与は1論文で同様に有意な骨折抑制効果はみられ

なかった。以上より，骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，エチドロネートを投与することを提案する。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて推奨草案，推奨度でよいといった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16 票中 16 票（100 %）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

（2）アレンドロネート

薬物の種類と特徴

アレンドロネート（アレンドロン酸）には，連日 5 mg錠，週 1 回 35 mg錠，4 週に 1 回の 900 μg 点滴静注製剤があり，これらは腰椎骨密度，尿中 NTXにおいて同等の変動を示し，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。そして，週 1 回の 35 mg経口ゼリー製剤は週 1 回 35 mg錠と血清の薬物動態学的パラメータの同等性が示されている。このように種々の剤形がそろっているのが特徴である。なお，わが国の投与量はサロゲートマーカーに対する効果の同等性により，海外の半量に設定されている。

有害事象については個々の試験でプラセボに比し統計学的有意差は認めず，メタ解析で有害事象による中止はプラセボ群と有意差はなく，プラセボに比し統計学的有意差は認めなかったとされる。しかし，観察データでは上部消化管障害やまれに顎骨壊死，非定型大腿骨骨折のリスクについての懸念が示されている。有害事象については，**第 5 章 C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ 14 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，アレンドロネートの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，アレンドロネートを投与することを推奨する。**

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

本CQは，骨粗鬆症の治療目的である骨折抑制効果との関連が証明されているサロゲートマーカーである骨密度上昇効果に関するものである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，アレンドロネート，alendronateを含む 2015 年以降の論文 1,172 件が抽出された。さらに，ハンドサーチ文献 19 件を加えたものから一次スクリーニングを経て 56 論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に 2 論文を推奨文作成の対象文献として採用した。いずれもメタ解析の論文であった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象としたメタ解析[70]では，アレンドロネート 5 mg（2 ～ 3 年投与），10 mg（2 ～ 4 年投与）のいずれにおいても腰椎骨密度を有意に上昇させた（それぞれWMD 5.81 [95 % CI：5.32 ～ 6.29]，WMD 7.48 [95 % CI：6.12 ～ 8.85]）。同様にいずれにおいても全大腿骨近位部の骨密度を有意に上昇させた（それぞれWMD 3.37 [95 % CI：3.05 ～ 3.69]，WMD 4.24 [95 % CI：3.45 ～ 5.02]）。さらに前腕骨の骨密度（それぞれWMD 1.15[95 % CI:0.93 ～ 1.36]，WMD 2.08 [95 % CI：1.53 ～ 2.63]）と全身骨の骨密度（それぞれWMD 1.84 [95 % CI：1.46 ～ 2.21]，WMD 2.73 [95 % CI：2.27 ～ 3.20]）も有意に上昇させた。また，日本人を含む東アジア人の閉経後骨

粗鬆症を対象としたメタ解析[71]で，アレンドロネート 2.5 ～ 10 mg/日および 70 mg/週（36 週～ 3 年投与）は有意に腰椎骨密度を上昇させた（WMD 5.30，95％ CI：0.32 ～ 10.29）。なお，わが国の投与量はサロゲートマーカーに対する効果の同等性より海外の半量に設定されている。

骨密度上昇効果は確実である一方で，有害事象については個々の試験でプラセボに比し統計学的有意差は認めず，メタ解析で有害事象による中止はプラセボ群と有意差はなかったとされ，益のほうが害より勝ると考えられる。また，薬品の単価は安価であり，ジェネリック医薬品も使用可能であるとともに保険診療で処方可能であり，有効性のエビデンスはそろっている。経口剤については，その服用方法の煩雑さから患者の意向はばらつくと考えられる。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて原案に対する同意意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16 票中 16 票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ 15　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，アレンドロネートの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，アレンドロネートを投与することを推奨する。**

合意率 100%　　**エビデンスの強さ A**

解説

本CQは，骨粗鬆症において最も重要なアウトカムである骨折抑制効果に関するものである。

Cochrane Library と MEDLINE のデータベースを用いて文献検索を実施し，アレンドロネート，alendronate を含む 2015 年以降の論文 1,172 件が抽出された。さらに，ハンドサーチ文献 19 件を加えたものから一次スクリーニングを経て 62 論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に 3 論文を推奨文作成の対象文献として採用した。いずれもメタ解析の論文であった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象としたメタ解析で，アレンドロネート 10 mg（1 ～ 4 年投与）による一次性骨折抑制効果は椎体骨折に対してのみ有意に認められた（RR 0.55，95％ CI：0.38 ～ 0.80）[72]。アレンドロネート 10 mg（1 ～ 3 年投与）による二次性骨折抑制効果は，椎体骨折（RR 0.55，95％ CI：0.43 ～ 0.69），非椎体骨折（RR 0.77，95％ CI：0.64 ～ 0.92），大腿骨近位部骨折（RR 0.47，95％ CI：0.26 ～ 0.85），橈骨遠位端骨折（RR 0.50，95％ CI：0.34 ～ 0.73）に対して有意に認められた[72]。また，有害事象による中止はプラセボ群と有意差はなかった。一方，日本人は含まない東アジア人の閉経後骨粗鬆症を対象としたメタ解析[71]で，アレンドロネート 10 mg/日（12 ヵ月～ 3 年投与）は有意な椎体骨折抑制効果は示さなかったとの報告もある。

男性骨粗鬆症に対しては，アレンドロネート 10 mg/日（2 ～ 3 年投与）は有意な椎体骨折抑制効果を示した（RR 0.36，95％ CI：0.17 ～ 0.77）[73]。なお，わが国の投与量はサロゲートマーカーに対する効果の同等性より海外の半量に設定されている。

骨折抑制効果は確実である一方で，有害事象については個々の試験でプラセボに比し統計学的有意差は認めず，メタ解析で有害事象による中止はプラセボ群と有意差はなかったとされ，益のほうが害より勝ると考えられる。また，薬品の単価は安価であり，ジェネリック医薬品も使用可能であるとともに保険診療で処方可能であり，有効性のエビデンスはそろっている。経口剤については，その服用方法の煩雑さから患者の意向はばらつくと考えられる。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて原案に対する同意意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16 票中 16 票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

(3)リセドロネート

薬物の種類と特徴

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，骨吸収を抑制することにより骨密度の上昇および骨折抑制効果を示す。わが国の臨床に使用されているリセドロネートには，2.5 mg連日製剤，17.5 mg週1回製剤，75 mg月1回製剤がある。

服薬方法は，2.5 mg製剤は1日1回，17.5 mg製剤は週1回，75 mg製剤は月1回，いずれも他の経口ビスホスホネート薬と同様に，起床時に十分量(約180 mL)の水とともに内服する。わが国の投与量はサロゲートマーカーに対する効果の同等性により，海外の半量に設定されている。

有害事象については個々の試験でプラセボに比し統計学的有意差は認めず，メタ解析で有害事象による中止はプラセボ群と有意差はなく，プラセボに比し統計学的有意差は認めなかったとされる。しかし，観察データでは上部消化管障害やまれに顎骨壊死，非定型大腿骨骨折のリスクについて懸念が示されている。

リセドロネート7年間の治療での有害事象はプラセボと同等であり，最も一般的な上部消化管有害事象は消化不良と腹痛であった。リセドロネートに限らずビスホスホネート薬使用は，まれではあるが，非定型大腿骨骨折と顎骨壊死のリスク増大の報告がある[74]。有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ16 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，リセドロネートの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，リセドロネートを投与することを推奨する。**

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

本CQは，骨粗鬆症のサロゲートマーカーである骨密度上昇効果に関するものである。推奨の作成にあたっては，原発性骨粗鬆症(50歳以上男性，閉経後女性)を対象とする国内外の臨床試験結果における，腰椎，大腿骨近位部の骨密度上昇効果を重要視した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いてCQに合致するタイトル，アブストラクトを有する臨床研究，疫学研究についての2015年以降の論文1,172件を抽出し，リセドロネート以外の治療薬や治療方法，骨密度や骨折以外の評価項目，対象が続発性骨粗鬆症，入手不可能などの不採用論文を除外した一次採択144論文を選定した。これらについて二次スクリーニングを施行し，40論文を二次採択論文とし，最終的に7論文を推奨文作成の対象論文として採用した。

閉経後骨粗鬆症に対するリセドロネートのRCTでは，プラセボと比較した腰椎骨密度上昇率はVERT-NA試験(5 mg連日製剤，3年間)では6.5%，VERT-MN試験(5 mg連日製剤，3年間)では5.9%と報告されている[75]。日本人対象のRCTでは，ベースラインからの腰椎骨密度上昇率は，リセドロネート2.5 mg連日製剤12ヵ月間で5.69%，75 mg月1回では5.98%で同等であることが確認されている[76]。メタ解析では，閉経後骨粗鬆症女性におけるリセドロネート5 mg連日製剤の1.5～3年間投与で，腰椎骨密度上昇率は4.54%(95% CI：4.12～4.97)であった[77]。閉経後骨粗鬆症に対するリセドロネートは最長7年間の長期研究で検討されており，腰椎骨密度は5年間上昇し続け，7年まで維持されていた[74]。

なお，日本人対象RCTのサブ解析で，腰椎骨密度上昇が不十分となる要因として，ビタミンD欠乏があげられている[78,79]。

閉経後骨粗鬆症に対するリセドロネートのRCTでは，プラセボと比較した大腿骨頚部骨密度上昇率はVERT-NA試験（5 mg連日製剤，3年間）では2.8％，VERT-MN試験（5 mg連日製剤，3年間）では3.1％，HIP Intervention Program Study（5 mg連日製剤，3年間）では3.4％と報告されている[75]。日本人対象のRCT（MOVER試験の対照群）では，リセドロネート2.5 mg連日製剤6ヵ月間のベースラインからの大腿骨近位部骨密度の上昇は平均1.3％であった[80]。既存椎体骨折を有さないグループで，6ヵ月間で1.5 ± 3.1％，1年で2.3 ± 3.3％，2年で2.3 ± 3.7％，3年で2.2 ± 3.5％。既存椎体骨折を有するグループでは，それぞれ0.4％ ± 4.9％，1.2％ ± 5.4％，1.5 ± 5.3％，1.5 ± 5.9％であり，すべての測定時期において，既存椎体骨折のあるグループよりないグループのほうが大腿骨近位部骨密度の上昇率が大きかった[80]。メタ解析では，閉経後骨粗鬆症女性におけるリセドロネート5 mg連日製剤の1.5～3年間投与で，プラセボと比較した大腿骨頚部骨密度上昇率は2.75％（95％ CI：2.32～3.17）と報告されている[77]。ネットワークメタ解析では，リセドロネートは12件のRCTで評価されており，プラセボと比較したリセドロネートの大腿骨頚部骨密度上昇効果は2.36％（95％ CI：1.90～2.84）であった[81]。

推奨決定投票に際しては，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ17　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，リセドロネートの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，リセドロネートを投与することを推奨する。**

合意率　100%　　**エビデンスの強さ　A**

解説

本CQは，骨粗鬆症の治療目的である骨折抑制効果に関するものである。推奨の作成にあたっては，原発性骨粗鬆症（50歳以上男性，閉経後女性）を対象とする国内外の臨床試験結果における，椎体，非椎体，大腿骨近位部の骨折抑制効果を重要視した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いてCQに合致するタイトル，アブストラクトを有する臨床研究，疫学研究についての2015年以降の論文1,172件を抽出し，リセドロネート以外の治療薬や治療方法，骨密度や骨折以外の評価項目，対象が続発性骨粗鬆症，入手不可能，などの不採用論文を除外した一次採択144論文を選定した。これらについて二次スクリーニングを施行し，46論文を二次採択論文とし，最終的に9論文を推奨文作成の対象論文として採用した。

閉経後骨粗鬆症に対するリセドロネートのRCTでは，形態学的椎体骨折の相対リスクはVERT-NA試験（5 mg連日製剤，3年間）で0.59（95％ CI：0.43～0.82），VERT-MN試験（5 mg連日製剤，3年間）で0.51（95％ CI：0.36～0.73）と報告されている[75]。リセドロネートは最長7年間の長期臨床研究で検討されており，プラセボと比較して，治療開始後4～5年までの形態学的椎体骨折のRRは59％減少（p = 0.01，95％ CI：19～79）であり，この減少量はVERT-MN試験における最初の3年間で観察されたものと同等であった。延長研究の患者数は少ないことに留意すべきだが，形態学的椎体骨折相対リスクは0～5年までは7.6～12.3％に対し，6～7年では6.2％と低かった[74]。

日本人対象のRCT（MOVER試験の対照群）では，3年間のリセドロネート2.5 mg連日製剤治療による椎体骨折リスク（新規および増悪）は，治療開始後6ヵ月の大腿骨近位部骨密度の上昇率が高いほど低下すると報告されている[80]。50歳以上の日本人骨粗鬆症患者671例（女性94.6％）に対するリセドロネート17.5 mg週1回製剤の156週間の前向き研究で，形態学的椎体骨折の発

生率は投与期間に依存して低下し（p = 0.0006），最初の24週間に対する最後の36週間の100人年あたり骨折発生率はRR 0.21（95％ CI：0.08～0.55）であった[82]。メタ解析では，閉経後骨粗鬆症に対するリセドロネート2.5 mg～5 mg連日製剤で，椎体骨折の統合RRは0.64（95％ CI：0.54～0.77）となると報告されている[77]。ネットワークメタ解析によると，リセドロネートは12件のRCTで評価されており，プラセボと比較した椎体骨折抑制効果はHR 0.50（95％ CI：0.39～0.64）である[81]。男性骨粗鬆症患者対象のメタ解析では，リセドロネート35 mg週1回製剤，リセドロネート5 mg連日製剤の24ヵ月投与による新規椎体骨折抑制効果が報告されており，RR 0.46（95％ CI：0.22～0.97）であった[83]。

閉経後骨粗鬆症に対するリセドロネートのRCTでは，大腿骨近位部骨折のRRはHIP Intervention Program Study（5 mg連日製剤，3年間）で0.7（95％ CI：0.6～0.9），そのうち70～79歳では0.6（95％ CI：0.4～0.9），80歳以上では0.8（95％ CI：0.6～1.2）と報告されている[75]。70～79歳の高齢骨粗鬆症女性5,445例を検討，プラセボと比較したリセドロネートの大腿骨近位部骨折抑制効果はRR 0.7（95％ CI：0.6～0.9，p = 0.02）であった[84]。ネットワークメタ解析では，リセドロネートは12件のRCTで評価されており，プラセボと比較したリセドロネートの大腿骨近位部骨折抑制効果はHR 0.81（95％ CI：0.49～1.32）であった[81]。別のネットワークメタ解析によると，リセドロネートはプラセボと比較した大腿骨近位部骨折抑制効果はRR 0.73（95％ CI：0.58～0.92）と有意であった[85]。

閉経後骨粗鬆症に対するリセドロネートのRCTでは，非椎体骨折のRRはVERT-NA試験（5 mg連日製剤，3年間）で0.60（95％ CI：0.39～0.94），VERT-MN試験（5 mg連日製剤，3年間）で0.67（95％ CI：0.44～1.04），HIP Intervention Program Study（5 mg連日製剤，3年間）で0.8（95％ CI：0.7～1.0）と報告されている[75]。閉経後骨粗鬆症女性に対するリセドロネート2.5～5 mg連日製剤で，非椎体骨折の統合RRは0.73（95％ CI：0.61～0.87）であった[77]。

リセドロネートは最長7年間の長期臨床研究で検討されており，プラセボと比較して，治療群では非椎体骨折が報告される頻度が少なかったが，骨折数が少なすぎるため統計学的有意差は示されていない[74]。ネットワークメタ解析では，リセドロネートは12件のRCTで評価されており，プラセボと比較したリセドロネートの非椎体骨折抑制効果はHR 0.72（95％ CI：0.53～0.89），橈骨遠位端骨折抑制効果はHR 0.77（95％ CI：0.44～1.24）と報告されている[81]。別のネットワークメタ解析によると，リセドロネートはプラセボと比較した非椎体骨折抑制効果はRR 0.78（95％ CI：0.68～0.89）と有意であった[85]。男性骨粗鬆症患者対象のメタ解析では，リセドロネート35 mg週1回製剤，リセドロネート5 mg連日製剤の24ヵ月間投与による新規非椎体骨折抑制効果が報告されており，RR 0.47（95％ CI：0.26～0.85）であった[83]。

推奨決定投票に際しては，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

（4）ミノドロン酸

薬物の種類と特徴

ミノドロン酸は骨粗鬆症治療薬としてわが国で開発された唯一の国産ビスホスホネート薬である。ミノドロン酸の国内臨床治験では，骨粗鬆症患者を対象にプラセボを対照とした二重盲検比較試験が実施され，骨折抑制効果が検証された。2009年4月にミノドロン酸の連日（1 mg/日）服用製剤が，2011年9月に4週に1回（50 mg/日）服用する間歇投与製剤が発売された。

有害事象（死亡を含む）のリスクはプラセボおよび同系統の他剤と同等で，ミノドロン酸連日投与製剤と4週に1回投与製剤間では同等であった。骨折予防効果が示されているため，益と害とのバランスは益が害を大きく上回る。有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ18　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ミノドロン酸の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ミノドロン酸を投与することを推奨する。

合意率 100%　　エビデンスの強さ A

解説

本CQに対する推奨作成にあたっては，腰椎および大腿骨近位部骨密度の上昇効果を重視した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，ミノドロン酸の臨床効果に関する1,172論文が抽出された。一次スクリーニングを経て31論文がスクリーニング対象となり，最終的に9件のRCT[86-94]，2件の患者対照研究[95, 96]，1件のコホート研究[97]，1件のメタ解析[98]の計13件の論文を定性的システマティックレビューに用いた。定量的システマティックレビューにはこのうち11件を用いた。

ミノドロン酸投与により，腰椎平均骨密度が1年間でベースラインから5.9％，全大腿骨近位部骨密度が3.5％いずれも有意に上昇し，アレンドロネートとの非劣性が確認された[91]。システマティックレビューの結果，プラセボ群・他剤と比較して腰椎骨密度および大腿骨近位部骨密度の上昇を認め，同系統の他剤と同等の効果を示した。その他の部位の骨密度上昇に関して，橈骨骨密度上昇がアレンドロネートと差を認めなかったとする報告がある[89]。メタ解析[98]でも他の同等の薬剤との比較で差がなかった。

患者の価値観：本治療に対する患者の意向はばらつきが少ないと考えられる。

コスト：本薬は安価で後発品が使用可能であり，骨折抑制効果を考慮すれば費用対効果に優れる。

推奨決定投票では，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ19　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ミノドロン酸の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ミノドロン酸を投与することを提案する。

合意率 100%　　エビデンスの強さ A

解説

本CQに対する推奨作成にあたっては，椎体骨折抑制効果，非椎体骨折抑制効果を重視した。大腿骨近位部骨折抑制効果を認めた報告はなかった。

椎体骨折抑制効果は4試験[90, 92, 94, 96]で検討された。このうち原発性骨粗鬆症患者（平均71.4歳）704例を対象としたRCT（プラセボ対照でのミノドロン酸1 mgの2年間にわたる試験）[92]では，椎体骨折発生率がプラセボ群で21.0％であったのに対し，ミノドロン酸1 mg連日投与群では9.14％で，RRは0.432（95 % CI：0.290 ～ 0.642）と57％の骨折リスクの低下を示した。メタ解析の結果でも椎体骨折のRRが0.471（95％ CI：0.332 ～ 0.669）でリスクの有意な低下が確認された。ラロキシフェンを対照とした2年間のRCTでは骨折発生率に差がなかった[94]。

非椎体骨折発生率低下に関する2試験[90, 96]のメタ解析結果ではRRが0.826（95％ CI：0.431 ～ 1.581）でリスクの有意な低下は認めなかった。

なお，大腿骨近位部骨折発生率に関する研究結果はない。

患者の価値観：本治療に対する患者の意向はばらつきが少ないと考えられる。

コスト：本薬は安価で後発品が使用可能であり，骨折抑制効果を考慮すれば費用対効果に優れる。

推奨決定投票では，16 票中 16 票（100 %）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

（5）イバンドロネート

薬物の種類と特徴

イバンドロネート（イバンドロン酸）は窒素含有ビスホスホネート薬であり，わが国では 1 mg を月 1 回静脈内投与する注射剤と，100 mg を月 1 回経口投与する経口剤がある。わが国の投与量はサロゲートマーカーに対する効果の同等性により，海外の 2/3 の量に設定されている。両薬剤に共通する有害事象は顎骨壊死，非定型骨折，低カルシウム血症などであり，経口剤では上部消化管障害があげられる。有害事象については，**第 5 章 C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ 20　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，イバンドロネートの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，イバンドロネートを投与することを推奨する。**

合意率 **81.3%**　　エビデンスの強さ **C**

解説

まず，有害事象に関して統計学的な検討を行った報告やコストに関する報告はない。また，経口剤と注射剤があるため，患者の好みに確実性はないと思われる。

推奨の作成にあたっては，腰椎および大腿骨近位部の骨密度上昇効果を重要視した。

Cochrane Library と MEDLINE のデータベースを用いて文献検索を実施し，イバンドロネートを含む 2004 年以降の論文として 1,172 件が抽出された。さらに，ハンドサーチ文献 19 件を加えたものから一次スクリーニングを経て 37 論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に RCT 4 論文を推奨文作成の対象として採用した。

わが国で原発性骨粗鬆症患者を対象に行われた MOVER 試験[99, 100]はイバンドロネート 0.5 mg および 1 mg 注射剤とリセドロネート 2.5 mg 経口剤との RCT であり，腰椎および大腿骨近位部の骨密度はリセドロネートに比し，有意に高い結果が得られた。英国で閉経後骨粗鬆症患者を対象に行われた TRIO 試験では[101]，経口イバンドロネートがリセドロネートに対して有意性を示したが，投与量が 150 mg とわが国の投与量とは異なるため結果の普遍性が確立されていない。閉経後骨粗鬆症患者を対象にした BONE 試験[102]はプラセボに対して有意に骨密度上昇効果があると報告された RCT であるが，北米と欧州との共同研究であり，イバンドロネート 2.5 mg を連日経口投与する群と 20 mg を 1 日おきに 12 回経口投与して休薬を 3 ヵ月ごとに繰り返す群とが設定されており，こちらもわが国の投与量とは異なっている。

推奨決定投票に際しては，各試験での用量設定が異なるものの事前協議にて骨密度は「推奨」で可といった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16 票中 13 票（81.3 %）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ21　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，イバンドロネートの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，イバンドロネートを投与することを提案する。

合意率 81.3%　　エビデンスの強さ C

解説

推奨の作成にあたっては，椎体骨折抑制効果および非椎体骨折抑制効果を重要視した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，イバンドロネートを含む2004年以降の論文として1,172件が抽出された。さらに，ハンドサーチ文献19件を加えたものから一次スクリーニングを経て31論文が二次スクリーニング対象となり，最終的にRCTを含む5論文を推奨文作成の対象として採用した。

MOVER試験[80,100,103]はイバンドロネート0.5 mgおよび1 mg注射剤とリセドロネート2.5 mg経口剤とのRCTである。Haginoら[80]は治療開始後6ヵ月の大腿骨近位部骨密度の上昇率が高いほど椎体骨折の危険性が低下すると報告している。Nakamuraら[100]，Itoら[103]は椎体骨折抑制効果および非椎体骨折抑制効果についてリセドロネート投与群との間で有意差がなかったと報告した。さらにNakamuraら[100]はリセドロネートに対してイバンドロネート0.5 mgのHRが1.0（95％ CI：0.77～1.54）で，1 mgのHRが0.88（95％ CI：0.61～1.27）であったと報告し，椎体骨折抑制効果におけるイバンドロネートの非劣性を示した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象にしたDIVA試験とMOBILE試験の長期延長試験のpost-hoc解析[104]では，プラセボに対する椎体骨折予防効果および非椎体骨折予防効果が有意であると報告されたが，イバンドロネート150 mgを月1回経口投与する群，2 mgを2ヵ月に1回投与する群，3 mgを四半期に1回点滴静注する群とが設定されていて，わが国の投与量とは異なっている。さらにBONE試験[102]もプラセボに対する椎体骨折抑制効果および非椎体骨折抑制効果が有意であると報告されたRCTであるが，北米と欧州との共同研究であり，イバンドロネート2.5 mgを連日経口投与する群と，20 mgを1日おきに12回経口投与して休薬を3ヵ月ごとに繰り返す群とが設定されており，こちらもわが国の投与量とは異なっている。

イバンドロネートの大腿骨近位部骨折抑制効果に関する論文はない。

推奨決定投票に際しては，各試験での用量設定が異なるものの事前協議にて「提案」のままで可といった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中13票（81.3％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

（6）ゾレドロン酸

薬物の種類と特徴

骨粗鬆症治療薬としてのゾレドロン酸は，1製剤100 mL中にゾレドロン酸5 mgを含有する点滴静注製剤1種類である。ゾレドロン酸は腰椎と大腿骨近位部の骨密度を上昇させる。同時に，骨吸収マーカーを低下させ，年1回の投与で骨吸収抑制作用が持続することが確認されている。

骨密度上昇効果と骨折抑制効果は確実である一方で，有害事象については個々の試験でプラセボに比し統計学的有意差は認めず，メタ解析で有害事象による中止はプラセボ群と有意差はなかったとされ，益のほうが害より勝ると考えられる。有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ 22 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ゾレドロン酸の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ゾレドロン酸を投与することを推奨する。

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，ゾレドロネート，zoledronateを含む2015年以降の論文1,172件が抽出された。さらに，ハンドサーチ文献2件を加えたものから一次スクリーニングを経て82論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に5論文を推奨文作成の対象文献として採用した。採用した5論文はすべてRCTであった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象としたゾレドロン酸5 mgを2年間投与するオープンラベルのRCTの5年目から10年目までの延長試験[105]において，ゾレドロン酸群ではプラセボ群と比較して，10年経過時まで腰椎および大腿骨近位部の骨密度が有意に高かった。

日本人の閉経後骨粗鬆症患者を対象としてゾレドロン酸5 mgを2年間投与する多施設RCTにおいて[106]，2年後の腰椎骨密度はゾレドロン酸5 mg群がプラセボ群よりも7.61％高く上昇し，大腿骨頚部骨密度はゾレドロン酸5 mg群がプラセボ群よりも4.07％高く上昇した。

中国にて行われた骨粗鬆症を呈する中年男女を対象とした試験においては，ゾレドロン酸5 mg群では投与6ヵ月後の腰椎骨密度が20.7％上昇したのに対し，カルシウム600 mg群では3.5％の上昇であり，ゾレドロン酸群にて有意に上昇した。大腿骨頚部骨密度も，ゾレドロン酸群が13.1％に対し，カルシウム600 mg群では3.2％の上昇とゾレドロネート群にて有意に上昇した[107]。

HORIZON試験における閉経後骨粗鬆症を対象としたゾレドロン酸5 mg群3,889例とプラセボ群3,876例のRCTでは，2年間投与後の3年後のゾレドロン酸群とプラセボ群の腰椎骨密度（6.71％，95％ CI：5.69～7.74％）も大腿骨骨密度（全大腿骨近位部6.02％，95％ CI：5.77～6.28％，大腿骨頚部5.06％，95％ CI：4.76～5.36％）も，ゾレドロン酸群がプラセボ群よりも有意に高かった[108]。

50～85歳までの骨粗鬆症を有する男性を対象としてゾレドロン酸5 mgの2年間の投与の効果を検討したRCTでは，2年後のゾレドロン酸群とプラセボ群の腰椎骨密度の差は6.1％であり，ゾレドロン酸群がプラセボ群よりも有意に高かった[109]。

推奨決定投票では，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ23　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ゾレドロン酸の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ゾレドロン酸を投与することを推奨する。

合意率 100%　　エビデンスの強さ A

解説

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，ゾレドロネート，zoledronateを含む2015年以降の論文1,172件が抽出された．二次スクリーニングを経て128論文が対象となり，最終的に5論文を推奨文作成の対象文献として採用した。

骨粗鬆症に対するビスホスホネート薬4剤（アレンドロネート，リセドロネート，イバンドロネート，ゾレドロン酸）についてのシステマティックレビューとネットワークメタ解析[81]においては，46のRCTが選択され，そのうち27のRCTにて骨折予防効果が検討されていた。ゾレドロン酸は，椎体骨折の予防効果が4剤の中でも最も骨折予防効果が強かった（HR 0.41，95% CI：0.28～0.56）。

閉経後女性ならびに男性骨粗鬆症患者に対するゾレドロン酸の骨折抑制効果についての12のRCTを集めたメタ解析[110]では，ゾレドロン酸はプラセボに比較して投与後12ヵ月（RR 0.28，95% CI：0.11～0.71），24ヵ月（RR 0.65，95% CI：0.49～0.87），36ヵ月（RR 0.67，95% CI：0.59～0.77），72ヵ月（RR 0.76，95% CI：0.63～0.92）の椎体骨折と非椎体骨折の両者を加えた骨折抑制効果が認められた。

日本人の閉経後骨粗鬆症患者を対象としてゾレドロン酸5 mgの2年間投与する多施設RCTにおいて[106]，2年間の新規椎体骨折発生数は，プラセボ群8.9%に対し，ゾレドロン酸5 mg群が3.0%と有意に少なかった（p = 0.0016，RR 0.34，95% CI：0.17～0.69）。そして，24ヵ月間の累積新規形態学的椎体骨折発生率は，プラセボ群が9.7%に対し，ゾレドロン酸5 mg群が3.3%と有意に低かった（p = 0.0029，HR 0.35，95% CI：0.17～0.72）。また，24ヵ月間の累積新規臨床骨折・臨床椎体骨折・非椎体骨折発生率は，プラセボ群に対してゾレドロン酸5 mg群ではそれぞれ54%・70%・45%少なかった。

閉経後骨粗鬆症に対する薬物治療による骨折予防についてのネットワークメタ解析[85]では，107のRCT（閉経後女性19万3,987例，平均年齢66歳，55%白人，観察期間平均28ヵ月）を解析した。ゾレドロン酸は大腿骨近位部骨折（プラセボ比較，RR 0.60，95% CI：0.45～0.81）と非椎体骨折（プラセボ比較，RR 0.79，95% CI：0.67～0.94）そして椎体骨折（プラセボ比較，RR 0.38，95% CI：0.25～0.58）の抑制効果を認めた。

骨粗鬆症ではなく骨量減少症（Tスコア −1.0～−2.5）の高齢（65歳以上）女性2,000例（平均年齢71歳，投薬群1,000例とプラセボ群1,000例）を対象にゾレドロン酸5 mgを18ヵ月間隔で4回投与した6年間の臨床試験[111]において，初回脆弱性骨折の発生は，プラセボ群に比べてゾレドロン酸群にて有意に少なかった（HR 0.63，95% CI：0.50～0.79）。非椎体骨折の発生リスクも，プラセボ群に比べてゾレドロン酸群が低かった（HR 0.66，p = 0.001）。有症性骨折の発生も，プラセボ群に比べてゾレドロン酸群が低かった（HR 0.73，p = 0.003）。そしてプラセボ群に比べてゾレドロン酸群は身長低下の程度も低かった（p < 0.001）。

推奨決定投票では，16票中16票（100%）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

f. 選択的エストロゲン受容体修飾薬（SERM）

（1）ラロキシフェン

薬物の種類と特徴

SERMに属する骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェンは，エストロゲンとほぼ同等の親和性でエストロゲン受容体（estrogen receptor: ER）と結合する。ラロキシフェンは，骨に対してはエストロゲン様作用を，乳房や子宮では抗エストロゲン作用を発揮する。

海外の大規模RCT（MORE試験）では，静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）がラロキシフェンの臨床的に重要な有害事象であった（1％の発現率，プラセボ群の2倍）[112-114]。閉経後骨粗鬆症患者6,967例を対象に実施した，わが国の市販後3年間の特定調査成績におけるVTEの発現率は0.16％であった[115]。

血管拡張（ホットフラッシュ）と下肢痙攣（こむらがえり）の発生率は，プラセボ群に比べラロキシフェン治療群で有意に高率であるが，これらの大部分が投与中止には至らない軽症から中等症であった[112]。よって有害事象の程度より望ましい効果のほうがかなり大きいと考えられる。有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ24 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ラロキシフェンの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ラロキシフェンを投与することを推奨する。

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

MORE試験で，腰椎および大腿骨頚部骨密度はラロキシフェン投与1年後に有意な上昇が認められ，以後3年間の投与期間で腰椎骨密度2.6％上昇，大腿骨頚部骨密度2.1％上昇，4年間の投与でも同様に維持された[114, 116]。大腿骨頚部または腰椎骨密度がTスコア−2.5以下で骨折のないクウェート人の閉経後骨粗鬆症女性に対して，1年間のラロキシフェン投与は腰椎骨密度，大腿骨近位部骨密度を有意に上昇させた[117]。国内の3年間の特定調査成績においても3.5％の腰椎骨密度の上昇が示された[115]。

末期腎疾患を患う閉経後の女性の腰椎骨密度の改善にはプラセボに比べラロキシフェンが効果的であるが，その長期安全性を評価するには，より大規模なRCTが必要である[118]。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて腰椎と大腿骨近位部の両方で骨密度上昇効果が認められているといった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ25　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ラロキシフェンの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ラロキシフェンを投与することを提案する。

合意率 93.8%　　エビデンスの強さ A

解説

骨粗鬆症の閉経後女性を対象とした3年間のMORE試験でラロキシフェンの新規椎体骨折抑制効果は投与1年目から認められ[119]，3年間の新規椎体骨折発生率がRR 0.7（95％ CI：0.5～0.8）で有意に低下させたが，非椎体骨折のリスクを低下させるという証拠はなかった[114]。4年間のMORE試験でも同様に椎体骨折発生率はRR 0.54（95％ CI：0.38～0.77）で有意に低下したが，非椎体骨折では有意な変化を認めなかった[116]。また，MORE試験の事後解析により骨量減少例（既存椎体骨折がなく，大腿骨近位部骨密度Tスコア −1～−2.5）に対するラロキシフェンの有意な椎体骨折抑制効果が示された[120]。もう一つのSERMであるバゼドキシフェンの第3相臨床試験において実薬対照群としてラロキシフェン投与群が設定され，3年間のラロキシフェン投与により新規椎体骨折発生率が42％低下した[112]。

MORE試験全体ではラロキシフェンの有意な非椎体骨折抑制効果は示されていないが，重症の椎体骨折を有する症例を対象とした追加解析では，ラロキシフェン投与群で新たな椎体骨折と非椎体骨折の減少が認められた[113]。これらの骨折は，骨密度と関係なく構造の劣化を反映している可能性がある。米国2州のメディケア受給者で，65歳以上の骨粗鬆症患者43,135例を対象とした12ヵ月の観察研究では，ラロキシフェン群とアレンドロネートあるいはリセドロネート群の非椎体骨折発生率に有意な相違は認められなかった[121]。またわが国のブリッジング試験と204例の中国人患者での試験の統合解析でも，椎体および非椎体の全臨床骨折の有意な発生率低下が認められた[122]。

大腿骨近位部骨折を抑制するとの報告はない。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて新規椎体骨折の抑制効果は有効であるが非椎体骨折については，MORE試験の全体では認められず重症の既存椎体骨折を有するサブグループでのみ認められているとの意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中15票（93.8％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

（2）バゼドキシフェン

薬物の種類と特徴

バゼドキシフェンはSERMの一種であり，有効性および安全性，忍容性の改善を目的として創薬された。その基礎および臨床試験における結果から，第三世代もしくは次世代のSERMとする考えもある[123-126]。

バゼドキシフェンは骨格系および脂質代謝に対して選択的にエストロゲン作動薬として作用する一方，乳房組織および子宮内膜組織に対するエストロゲンの好ましくない作用は示さないことを特徴としている[123-125, 127-131]。また，SERMのなかでも他剤と異なり腎からは排泄されず胆汁排泄であることを特徴とし，わが国からは投与開始3ヵ月目からのeGFRの改善が報告されている[132]。

なお，わが国において実施された3,034例の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした市販後調査の結果，深部静脈血栓症（deep veinthrombosis: DVT）

の発生率は 0.03 %であり，2011 年厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究」の年間発生率（19.2 人/10 万人）や 2006 年肺塞栓症研究会・短期アンケート調査の年間発生率（12 人/10 万人）と比べて高いとはいえないであろう。このことは，バゼドキシフェン服用による日本人の DVT リスクは欧米人と比較して低い可能性を示している[133]。これらのことを合わせて考えると，わが国においては，有害事象の程度と比べて望ましい効果のほうが非常に大きいと考えられる。服薬に大きな注意事項はなく薬価も安価であり，患者の負担は少ない。

さらに，閉経後骨粗鬆症患者に対しバゼドキシフェンを 3 年間使用した海外第Ⅲ相試験の有効性の結果を用いた医療経済学的検討が実施されている。その結果，バゼドキシフェンの費用対効果が確認された。加えて骨折リスクが高いサブグループによる解析では，バゼドキシフェンはラロキシフェンよりも費用対効果に優れていることが示された[112]。またバゼドキシフェンのこの費用対効果は治療開始年齢，骨折リスク，骨折治療費，骨折転機などの影響を受けないことが感度分析により確認されている[134-136]。

有害事象については，**第 5 章 C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ 26 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，バゼドキシフェンの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，バゼドキシフェンを投与することを推奨する。**

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

推奨の作成にあたっては，腰椎，大腿骨近位部に対する骨密度上昇効果を重要視した。バゼドキシフェンは閉経後骨粗鬆症に対して腰椎，大腿骨頚部の骨密度上昇効果のエビデンスがあり，使用を強く推奨する。多くの RCT において腰椎および大腿骨近位部に対する骨密度上昇効果が認められている。

閉経後骨粗鬆症患者に対しバゼドキシフェンを 3 年間使用した大規模 RCT である海外第Ⅲ相試験において，腰椎および大腿骨頚部骨密度はバゼドキシフェン投与 6 ヵ月後に有意な上昇が認められ，7 年間まで延長した継続試験が実施された結果，その効果の持続性が確認されている[137-139]。

わが国において実施した 3,034 例の閉経後骨粗鬆症患者を対象とした市販後調査においても，投与開始後 6 ヵ月時点で腰椎骨密度の有意な上昇を認め，3 年までの持続が確認された[140]。なお，わが国からは，腎機能の影響を受けにくい TRACP-5b/BAP 値において，17β-エストラジオールとバゼドキシフェン投与群における 3 ヵ月時点での値が 1 年後の腰椎骨密度変化と非常に高い相関を示し，将来の治療効果を予測しうることが骨粗鬆症治療薬においてはじめて報告されている[141]。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて腰椎と大腿骨の両方で骨密度上昇効果が認められているといった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16 票中 16 票（100 %）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ27　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，バゼドキシフェンの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，バゼドキシフェンを投与することを提案する。

合意率 100%　　エビデンスの強さ A

解説

推奨の作成にあたっては，椎体，非椎体，大腿骨近位部骨折の抑制効果を重要視した。椎体骨折には強い抑制効果を認め，非椎体骨折にも抑制効果が示されている。さらに欧米や他のアジア諸国と比べてわが国では椎体骨折者が多いことから，バゼドキシフェン使用の推奨度は高い。

海外の大規模RCTとして，プラセボおよび実薬（ラロキシフェン）対照試験で椎体骨折予防効果（新規椎体骨折発生率：プラセボ群 4.1％，バゼドキシフェン群 2.3％，ラロキシフェン群 2.3％）に加え，ハイリスク群の非椎体骨折予防効果がプラセボまたはラロキシフェン群と比較し有意に高かった[142]。しかし，post-hoc subgroup analysisのため，推奨は「提案」に留まる。さらに7年間延長した継続試験で効果の持続性が確認されている[112, 134-136]。大腿骨近位部骨折を抑制するとの報告はない。

推奨決定投票に際しては，新規椎体骨折の抑制効果については有効だが，非椎体骨折については海外第Ⅲ相試験全体では認められておらず，骨折リスクの高い閉経後女性のサブグループでのみ認められているといった意見があった。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

g．カルシトニン薬

薬物の種類と特徴

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，カルシトニン薬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。カルシトニン薬は，海外では経鼻剤もあるが，国内で使用可能なカルシトニン薬は，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。エルカトニンの用法用量は，10単位週2回投与および20単位週1回投与である。

カルシトニン薬には疼痛改善効果が示される。有害事象の発現は対照群と差を認めないが，骨折予防効果が明らかでないため，益と害とのバランスの評価は困難である。

CQ28 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，カルシトニン薬の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，カルシトニン薬を投与しないことを提案する。

合意率 86.7%　エビデンスの強さ C

解説

本CQに対する推奨作成にあたっては，腰椎および大腿骨近位部骨密度の上昇効果を重視した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，カルシトニン薬の臨床効果に関する771件の論文が抽出された。一次スクリーニングを経て77件の論文がスクリーニング対象となり，最終的に6件のRCT論文[143-148]が採用された。

日本人869例を対象とした3年間にわたるプラセボ対照RCT（エルカトニン群433例，プラセボ群436例）では，腰椎骨密度上昇率がエルカトニン群2.13％，プラセボ群−0.58％で両群間に有意な差を認めた（骨密度評価はエルカトニン群130例，プラセボ群151例）[148]。しかしながら，この文献を含めて腰椎骨密度上昇に関する5件のRCTのメタ解析の結果では，効果指標1.001（0.972～1.032）と有意な骨密度上昇は認められなかった[143-146, 148]。

大腿骨近位部骨密度上昇に関するRCTは2件で，上昇を認めなかった[143, 148]。

その他の部位の骨密度上昇に関するRCT4件では，効果指標1.00（0.970～1.030）と骨密度上昇は認められなかった[143, 144, 146, 148]。

推奨決定投票では，15票中13票（86.7％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ29 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，カルシトニン薬の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，カルシトニン薬を投与しないことを提案する。

合意率 80.0%　エビデンスの強さ C

解説

本CQに対する推奨作成にあたっては，椎体骨折抑制効果を重視した。非椎体骨折，大腿骨近位部骨折抑制効果を検討した報告はなかった。

椎体骨折の抑制効果は1件のRCT[146]で明らかとされている。この海外での研究では，非外傷性の複数の椎体圧迫骨折を有する閉経後骨粗鬆症患者72例を対象にサケカルシトニン100単位/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た。しかしながらスペイン在住の患者を対象としており，日本人を対象とした場合と投与量の違いがある可能性がある。国内で実施されたRCT[148]ではプラセボ群に比較してエルカトニン群での骨折抑制効果は認めなかった。また，大腿骨近位部骨折，非椎体骨折抑制効果に関する報告はない。

推奨決定投票では，15票中12票（80.0％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

h. テリパラチド

（1）テリパラチド（遺伝子組換え）

薬物の種類と特徴

テリパラチドはヒトPTHの活性部位であるN末端から34番目までのアミノ酸鎖に相当するポリペプチドPTH（1-34）の名称である。合成方法により遺伝子組換えによるものと，化学合成によるものがある。ここでは，遺伝子組換えテリパラチド（以下テリパラチド）について記載する。

テリパラチドは骨同化作用により骨量を増加させ，骨質を改善させる。副甲状腺機能亢進症などで血中PTHが持続的に高値をとると，骨吸収優位に骨代謝回転が亢進して骨量は減少するが，1日1回間歇的にテリパラチドを投与すると骨形成優位に骨代謝回転が亢進する。骨形成は投薬開始後速やかに上昇するのに対して，骨吸収は遅れてゆるやかに増加することから，アナボリックウインドウと呼ばれる骨形成と吸収に大きな差が生じる期間にテリパラチドは最大限の骨同化作用を発揮する[149]。テリパラチドは海綿骨量の増加効果が強いだけでなく，骨リモデリングを亢進させることから高い骨質改善効果を示す。皮質骨に対しては内骨膜面の多孔化が一過性に増加するが，皮質骨厚が増大するため骨強度は担保される。

本薬は骨折の危険性の高い骨粗鬆症（低骨密度，既存骨折，加齢，大腿骨頚部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する症例）に用いられる。またグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症で骨折リスクの高い患者にも使用が推奨されている。高カルシウム血症や骨パジェット病，原因不明のアルカリホスファターゼ高値，骨端線が閉じていない小児，過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者，原発性悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍，副甲状腺機能亢進症，妊婦などへの投与は禁忌である。

連日自己注射製剤であり，医師，看護師などによる外来指導が必要である。投与期間は累積で24ヵ月を超えないこととなっている。テリパラチド（遺伝子組換え）投与終了後は逐次治療のない場合は骨密度が低下するが，ビスホスホネート薬もしくはデノスマブへの変更により，その効果は維持される[150, 151]。

臨床試験における主な有害事象は，嘔気，めまい，頭痛，下肢痙攣など高カルシウム血症と関連する可能性のある症状が多く，治療中断の要因となりうる。本剤はラットへの長期投与で骨肉腫の発生がみられ，安全性の面で使用期間が24ヵ月に制限されているが，ヒトでの発生は確認されていない。

有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ30　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，テリパラチド（遺伝子組換え）の投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，テリパラチド（遺伝子組換え）を投与することを推奨する。**

合意率 100%　　エビデンスの強さ A

解説

薬物療法による骨密度の上昇は骨粗鬆症による骨折の発生を抑制するうえで最も重要な指標の一つである。このCQ作成にあたっては，腰椎，大腿骨近位部，橈骨といった部位による骨密度上昇効果の違いおよび変化率の程度を重要視して検討した。テリパラチドの骨密度上昇効果に関するRCT研究が6件[152-157]，メタ解析が1件あり[158]，骨

密度上昇効果についてはいずれもほぼ一致した結果を示している。

RCT研究において，テリパラチド18ヵ月間もしくは24ヵ月間の投与で，腰椎正面の骨密度変化率は約10％，大腿骨近位部の骨密度上昇率は約3％と，他の骨粗鬆症治療薬と比較して高い骨密度上昇効果を示すことが日本人を対象とした研究も含めて複数の研究において確認されている[152-154]。日本人の実臨床使用例1,996例の前向き観察研究では，腰椎正面の骨密度変化率は17.2％，大腿骨近位部の骨密度変化率は7.9％とさらに高い効果が報告されている[155]。

一方，橈骨遠位端ではテリパラチドによる骨密度上昇効果はみられない。橈骨遠位端の骨密度は，2件のRCT研究ではプラセボ群と同様に低下し[153, 156]，1件のRCT研究ではプラセボ群よりも有意に低下したと報告されている[157]。この研究では，18ヵ月後の骨密度変化率はテリパラチド群−2.27％，プラセボ群−0.62％と報告されている[157]。

骨密度上昇効果についての推奨決定投票に際し，事前協議で異議は提示されなかった。投票を実施し，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ31 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，テリパラチド（遺伝子組換え）の投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，テリパラチド（遺伝子組換え）を投与することを提案する。

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

骨粗鬆症に対する薬物療法の最も重要な目的は，骨折を抑制することである。テリパラチドによる骨折抑制効果のエビデンスの強さはAである。しかし，部位別にみると椎体骨折予防効果はAであるが，非椎体骨折はB，大腿骨近位部骨折はCである。

テリパラチドは椎体骨折および非椎体骨折に対し，高い骨折抑制効果を示すことがRCT研究で示されている[152-157]。システマティックレビューでは，椎体骨折のRRはプラセボと比較して0.2～0.3に低下し，非椎体骨折では0.4～0.6に低下する[85, 158, 159]。大腿骨近位部骨折予防効果はプラセボを対照としたRCTでは示されていない。1件のメタ解析[158]で大腿骨近位部骨折抑制効果があると報告されているが，2件のメタ解析では骨折抑制効果は示されておらず[85, 159]，エビデンスは不十分である。なお，3件の前向き観察研究ではテリパラチド投与開始後最初の6ヵ月と比較して18～24ヵ月後には椎体，非椎体，大腿骨近位部骨折のRRが減少すると報告されている[155, 160, 161]。

テリパラチド投与に伴う高カルシウム血症の発生とその関連症状と考えられる嘔気や頭痛などの症状による治療中断例が7～11％あるものの，重篤な合併症はほとんどない[152, 153, 156]。RCT研究における有害事象は10％程度に認められたがプラセボ群と有意差はない。患者の負担として連日自己注射による痛みや費用が比較的高いことがあげられるが，継続できた場合の骨密度上昇効果は高く，骨折抑制効果も得られることから，適応対象である骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者にとっては害より益が勝ると考えられる。

患者の好みとしても，骨折を繰り返すことにより痛みや身体機能およびQOLが低下するリスクが高い患者は，テリパラチドによる治療を希望することが多いと考えられるが，自己注射ができない高齢者や身体不自由のある患者では，家族や介護者に負担が生じることから希望しない場合もある。

費用対効果については，薬品の単価は高額だが骨折した場合の医療費や介護費用などの増額を考えると，無治療の場合と比較して費用対効果に優れるとするとの報告がある[162]。しかし，他の骨粗鬆症治療薬と比較して費用対効果で優位性があるとはいえない[163-165]。

骨折抑制効果に関する推奨決定投票に際しては，

事前協議にて大腿骨近位部骨折抑制効果に関してはエビデンスが不十分といった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中5票（31.2％）が「行うことを推奨する」，11票（68.8％）が「行うことを提案する」となった。100％が「行う」の方向であることから，合意形成の基準により「投与することを提案する」に決定した。

（2）テリパラチド酢酸塩

薬物の種類と特徴

テリパラチド酢酸塩は，84個のアミノ酸からなるPTHのN端側フラグメントを合成したものであり，34個のアミノ酸からなる糖鎖を含まないポリペプチドである。

テリパラチドは，PTHに対する主要な受容体であるPTH1型受容体（PTH1R）に対して全長PTHと同様の親和性で結合し，その活性化をもたらす。PTHの主な生理作用は骨吸収の活性化であるが，テリパラチドは間歇的に投与されることで，生理的なPTH作用とは異なり骨吸収よりも骨形成の促進が優位となる[166]ことから骨粗鬆症の治療に用いられている。

テリパラチド（遺伝子組換え）は連日皮下投与で用いられているが，合成テリパラチド酢酸塩は週1回（自己注射不可）もしくは週2回（自己注射可）の皮下投与となっている。連日皮下投与のテリパラチド（遺伝子組換え）と比較して，週1回皮下投与のテリパラチド酢酸塩では，骨代謝マーカーの変化率が小さいことが特徴である[167]。

テリパラチド酢酸塩投与終了後に休薬もしくはビスホスホネート薬以外の骨粗鬆症治療薬（ただし，デノスマブやロモソズマブは含まない）に切り替えると，腰椎および大腿骨近位部の骨密度の低下傾向を認める[168]ため，慎重な配慮が必要である。

有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ32　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，テリパラチド酢酸塩の投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，テリパラチド酢酸塩を投与することを推奨する。**

合意率　93.8%　　**エビデンスの強さ　A**

解説

テリパラチド酢酸塩に関する質の高いRCTはプラセボ対照試験が1件[166]，アレンドロネートを対照群とする試験が1件[169]認められるのみであり，メタ解析は存在しない。その背景としては，本薬が日本で創薬され，国外ではごく限定的な地域においてしか使用されていないという現状があげられる。

テリパラチド酢酸塩72週間投与による腰椎骨密度上昇率は6.7％（95％ CI：5.7～7.7）であり，プラセボ群の0.3％（95％ CI：0.5～1.1）に比べ有意な上昇を認めている（$p < 0.01$）[169]。全大腿骨近位部3.1％（95％ CI：2.1～4.0），大腿骨頚部1.8％（95％ CI：0.8～2.8）の骨密度上昇があり，それぞれプラセボにおける0.1％（95％ CI：−0.7～0.8），−0.5％（95％ CI：−1.6～0.3）に比べ有意な上昇を認めている（全大腿骨近位部については$p < 0.01$，大腿骨頚部についてはp値

の記載なし)。プラセボ群との平均の差については，95％CIは報告されていない。また，臨床試験が少ないため加重平均の差に関する文献も認められない。なお，橈骨遠位端1/3の骨密度に関する必要な情報は報告されていない。

テリパラチド酢酸塩投与では，関連する消化器症状により，治療脱落例が目立つことが知られている。しかしながら骨粗鬆症治療という点では，投与継続が困難な消化器症状が出現する場合は他の治療薬に変更することで対応可能である。そのため，テリパラチド酢酸塩の推奨度に対する有害事象の影響は限定的である。

テリパラチド酢酸塩の薬価は骨吸収抑制薬よりも高額であるが，その効能・効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」であり，投与期間は24ヵ月までと限定されていることから，医療資源や費用の視点からの問題も限定的である。

テリパラチド酢酸塩には週1回の医療機関での注射と週2回の自己注射の選択肢があり，患者の好みと利便性に応じた投与が可能となっている。

推奨決定投票では，16票中15票(93.8％)の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ33 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，テリパラチド酢酸塩の投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，テリパラチド酢酸塩を投与することを提案する。**

合意率 81.3%　エビデンスの強さ A

解説

テリパラチド酢酸塩に関する質の高いRCTはプラセボ対照試験が1件[166]，アレンドロネートを対照群とする試験が1件[169]認められるのみであり，メタ解析は存在しない。その背景としては，本薬が日本で創薬され，国外ではごく限定的な地域においてしか使用されていないという現状があげられる。

テリパラチド酢酸塩は，プラセボを対照とした72週間の臨床試験において有意な椎体骨折抑制効果を認めている(RR 0.20, 95％CI：0.09～0.45, p＜0.01)[166]。一方で，非椎体骨折については両群に有意差は認められていない[166]。さらに，標準的な骨粗鬆症治療薬であるアレンドロネートを対照群とした国内での72週間のRCTにおいて，椎体骨折抑制効果については，テリパラチド酢酸塩の優位性が報告されている(RR 0.78，95％CI：0.61～0.99，p＝0.04)[169]。また，非椎体骨折の抑制効果に関しては，アレンドロネート投与群との比較で非劣性とされている(RR 1.09，95％CI：0.68～1.75，非劣性とする95％CIの上限値は1.96)[169]。同試験は72週間のテリパラチド酢酸塩投与後にアレンドロネートに切り替え，さらに48週間にわたって継続されており，120週間を通してアレンドロネートを継続した群に比べて椎体骨折が少ないことが報告されている[170]。これらの骨折に関するRCTの結果は，本CQに対する推奨の強さの決定に大きく影響している。いずれの臨床研究においても大腿骨近位部に関するテリパラチド酢酸塩の骨折抑制効果は確認されていない。

以上より，テリパラチド酢酸塩の週1回投与による椎体骨折の抑制効果は，プラセボおよび実薬(アレンドロネート)に対して一貫性をもって認められる。一方で，非椎体骨折や大腿骨近位部骨折の抑制効果については，十分に実証されるには至っていない。本ガイドラインにおいては，椎体・大腿骨近位部・非椎体のすべての部位の骨折抑制効果が実証されている場合にのみ「行うことを推奨する」と判定すると定められていることから，テリパラチド酢酸塩による椎体骨折抑制効果がRCTにおいてアレンドロネートに優るという成績は，推奨度の強さには反映されていない。

なお，テリパラチド酢酸塩投与では，関連する消化器症状により，治療脱落例が目立つことが知られている。しかしながら骨粗鬆症治療という点では，投与継続が困難な消化器症状が出現する場合は他の治療薬に変更することで対応可能であ

る。そのため，テリパラチド酢酸塩の推奨度に対する有害事象の影響は限定的である。

テリパラチド酢酸塩の薬価は骨吸収抑制薬よりも高額であるが，その効能・効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」であり，投与期間は 24 ヵ月までと限定されていることから，医療資源や費用の視点からの問題も限定的である。

テリパラチド酢酸塩には週 1 回の医療機関での注射と週 2 回の自己注射の選択肢があり，患者の好みと利便性に応じた投与が可能となっている。

推奨決定投票では，16 票中 13 票（81.3％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

i．アバロパラチド

薬物の種類と特徴

アバロパラチドはヒト PTH 関連蛋白（hPTHrP）の N 末端から 34 個のアミノ酸配列の一部を改変して創薬した hPTHrP（1-34）アナログ薬である。本薬は主に骨芽細胞に発現する PTH/PTHrP 受容体に結合し，骨芽細胞の増殖や分化を促進することで骨形成を促す。また，破骨細胞の分化・誘導も促進し，骨吸収も促進させるが，骨形成促進作用が骨吸収促進作用を上回るため骨量が増加する。

本薬は，骨折の危険性の高い骨粗鬆症（低骨密度，既存骨折，加齢，大腿骨頚部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する症例）に用いられる。連日自己注射製剤であるため，医師・看護師による外来指導が必要である。

アバロパラチドにはテリパラチドと同様に，骨吸収を促進することで高カルシウム血症が生じるリスクがある。高カルシウム血症に伴う症状として，嘔気･嘔吐や不整脈に伴う動悸などが生じる。

第Ⅲ相試験において Miller らの報告[152]では，重篤な treatment-emergent adverse events（TEAE）を認めた症例は，プラセボ群 90 例（11.0％），アバロパラチド群 80 例（9.7％），テリパラチド群 82 例（10.0％）であった。試験中止に至った有害事象は，プラセボ群（6.1％），アバロパラチド群（9.9％），テリパラチド群（6.8％）であった。アバロパラチド群で投与中止の原因となった主な有害事象は，吐き気（1.6％），めまい（1.2％），頭痛（1.0％），動悸（0.9％）であった。高カルシウム血症（文献上は，アルブミン補正カルシウム値 10.7 mg/dL 以上または 2.67 mmol/L 以上と定義）の投与前後を含むすべての時点において，全発生率はテリパラチド群（6.4％）よりもアバロパラチド群（3.4％）で有意に低かった（risk difference −2.96［95 % CI：−5.12 ～ −0.87］，p = 0.006）。アバロパラチドを投与された参加者において，高カルシウム血症に関連した心血管リスクの上昇を示す証拠はなかった。

日本人におけるアバロパラチドの有害事象について，Matsumoto らは，薬物有害反応の発現率を，プラセボ群（13.9％），アバロパラチド群（32.1％）と報告している[171]。より重篤な TEAE については，プラセボ群（13.9％），アバロパラチド群（5.0％）であった。死亡に至った有害事象は，両群とも認められなかった。試験中止に至った有害事象は，プラセボ群（5.6％）とアバロパラチド群（2.9％）で同程度であった。アバロパラチド群で試験中止に至った主な有害事象は，動悸（0.7％），吐き気（0.7％），血中カルシウム増加（1.4％）であった。血中カルシウム増加の発現率は，プラセボ群（1.4％），アバロパラチド群（5.0％）であった。アバロパラチドを投与された参加者において，高カルシウム血症に関連した重篤な有害事象の発生が増加したという証拠はなかった。

有害事象については，**第 5 章 C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ34 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，アバロパラチドの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，アバロパラチドを投与することを推奨する。

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

本CQは，骨粗鬆症の治療目的である骨折抑制効果との関連が証明されているサロゲートマーカーである骨密度上昇効果に関するものである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，アバロパラチド，abaloparatideを含む論文797件が抽出された。さらに，ハンドサーチ文献2件を加えたものから一次スクリーニングを経て47論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に2論文を推奨文作成の対象文献として採用した。いずれも本薬におけるRCT試験の論文であり，国内・海外の第Ⅲ相試験である2件の試験のみ（ACTIVE試験[152]，ACTIVE-J試験[171]）と対象は少ないが，どちらもプラセボを対照とした報告であり，各種バイアスも少なかった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした1件のRCT（ACTIVE試験）[152]では，18ヵ月間のアバロパラチド投与後に腰椎と大腿骨近位部，大腿骨頚部のすべてにおいて有意に骨密度を上昇させた（それぞれWMD 10.7，95％CI：9.75～10.98，WMD 4.25，95％CI：3.90～4.59，WMD 4.01，95％CI：3.58～4.45）。また本試験では，大腿骨近位部・大腿骨頚部ともに，テリパラチド連日製剤と比べても有意な骨密度上昇効果を示している。骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象としたもう1件のRCT（ACTIVE-J試験）[171]においても，18ヵ月間のアバロパラチド投与後に腰椎と大腿骨近位部，大腿骨頚部のすべてにおいて有意に骨密度を上昇させた（それぞれWMD 12.5，95％CI：10.3～14.8，WMD 4.3，95％CI：3.3～5.3，WMD 4.3，95％CI：2.9～5.6）。以上の報告から，腰椎と大腿骨近位部ともに強い骨密度上昇作用を示していると考え，エビデンスの強さをAとした。

橈骨最遠位端における骨密度上昇効果も1件のRCTで示されているが，橈骨遠位端1/3に範囲を広げた骨密度上昇効果は示されなかった[157]。骨密度上昇効果としては，腰椎・大腿骨近位部が重要であることから，最終的に投与することを推奨するとした。

推奨決定投票では，15票中15票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ35 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，アバロパラチドの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，アバロパラチドを投与することを提案する。

合意率 93.3%　エビデンスの強さ A

解説

本CQは，骨粗鬆症において最も重要なアウトカムである骨折抑制効果に関するものである。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，アバロパラチド，abaloparatideを含む論文797件が抽出された。さらに，ハンドサーチ文献2件を加えたものから一次スクリーニングを経て75論文が二次スクリーニング対象となり，最終的に2論文を推奨文作成の対象文献として採用した。いずれも本薬におけるRCT試験

の論文であり，国内・海外の第Ⅲ相試験である2件の試験のみ（ACTIVE試験[152]，ACTIVE-J試験[171]）と対象は少ないが，どちらもプラセボを対照とした報告であり，各種バイアスも少なかった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした1件のRCT（ACTIVE試験）[152]では，18ヵ月間のアバロパラチド投与後に椎体骨折および非椎体骨折の有意な抑制効果を認めた（それぞれrisk difference −3.64，95％ CI：−5.42 ～ −2.10，risk difference −2.01，95％ CI：−4.02 ～ −0.00）。わが国における骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象としたもう1件のRCT（ACTIVE-J試験）[171]においても，18ヵ月間のアバロパラチド投与後に椎体骨折の有意な抑制効果を認めた（absolute relative risk −4.3，95％ CI：−11.86 ～ −0.35）。以上の報告から，椎体骨折と非椎体骨折に対する抑制効果を示していると考え，エビデンスの強さをAとした。

骨折抑制効果としては，いずれのRCTにおいても椎体骨折，非椎体骨折に対する抑制効果を認めているが，大腿骨近位部骨折に対する抑制効果についてのエビデンスは認めず，最終的に投与することを提案するとした。

推奨決定投票では，15票中14票（93.3％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

j．デノスマブ

薬物の種類と特徴

破骨細胞は単球・マクロファージ系の前駆細胞から分化することが知られているが，このときマクロファージコロニー刺激因子（macrophage colony stimulating factor: M-CSF）とRANKLという2つのサイトカインが重要な役割を果たす。RANKLはtumor necrosis factor（TNF）-αスーパーファミリーに属する膜結合型サイトカインであり，骨芽細胞や骨髄間質細胞などにおいて，活性型ビタミンD，PTH，プロスタグランディンなどの刺激によって発現が誘導される。また，一部がプロテアーゼによって細胞膜近傍で切断され（ectodomain shedding），細胞外部分が可溶型として血流に放出される。

生体にはRANKLの生理的阻害物質であるオステオプロテジェリン（osteoprotegerin: OPG）が存在し，receptor activator of nuclear factor-κB（RANK）と競合的にRANKLに結合することで破骨細胞分化・活性化を抑制する。

RANKLは単球・マクロファージに存在する受容体RANKに結合してRANKの三量体化を誘導し，アダプター分子TNF receptor associated factor（TRAF）6を介してさまざまな細胞内シグナルを活性化し，activator protein-1（AP-1）やnuclear factor-κB（NF-κB），nuclear factor of activated T-cells, cytoplasmic 1（NFATc1）などの転写因子の発現を誘導する。なかでもNFATc1は破骨細胞分化のマスター転写因子であることが明らかとなっている。これに加えてNFATc1の活性化にはimmunoreceptor tyrosine-based activator motif（ITAM）配列を有するFc受容体γ鎖やDNX activating protein of 12 kDa（DAP12）などの免疫グロブリン受容体を介した共刺激シグナルが重要である。

デノスマブはヒトRANKLに対するヒト型モノクローナル抗体薬であり，RANKと競合的にRANKLに結合し，RANKL-RANKの結合を阻害することで破骨細胞の分化・活性化を抑制する抗体薬である。デノスマブは長い半減期を有するとともに，ヒトRANKLに対する特異性が高く，TNF-αなど他のTNFファミリー分子に結合しない。またIgG2サブクラスに属するため補体活性化作用が比較的低く，標的細胞に対する細胞傷害性が低い。また添付文書では結合抗体の出現は0.4％に認められたが，中和抗体の産生は認められなかったとされている。骨粗鬆症に対する用法・用量は，デノスマブ（遺伝子組換え）として60 mgを6ヵ月に1回皮下投与する[172]。

デノスマブの重大な有害事象としては低カルシウム血症が知られており，特に腎機能低下例では注意が必要である[173]。添付文書では，本剤投与開始前に血清補正カルシウム値を確認すること。低カルシウム血症のある患者は，本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。血清補正カルシウム値が高値でないかぎり，毎日カルシウムおよ

びビタミンDの経口補充のもとに本剤を投与すること。ただし，腎機能障害患者や，すでに活性型ビタミンD_3薬を使用している患者においては，適宜，活性型ビタミンD_3薬を使用するとともに，カルシウムについては投与の必要性を判断し，投与量を調整すること。また，投与開始後早期およびその後も定期的に血清カルシウム値を測定し，血清補正カルシウム値の変動や，痙攣，しびれ，失見当識等の症状に注意することとされている[172]。

投与中止後に骨密度低下および骨折リスクの上昇が報告されており[174-176]，中止時には他の骨吸収抑制薬の使用が推奨される。また，ビスホスホネート薬と同様に顎骨壊死や非定型大腿骨骨折の発生には注意が必要である[177, 178]。その他の安全性に関しては，プラセボ群やビスホスホネート薬群と同等であったとされている[179-182]。有害事象については，**第5章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ36 骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，デノスマブの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，デノスマブを投与することを推奨する。**

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

本CQは骨粗鬆症の治療目的である骨折抑制効果との関連が証明されているサロゲートマーカーである骨密度上昇効果に関するものである。

推奨の作成にあたっては，腰椎および大腿骨近位部の骨密度上昇を重視した。

Cochrane LibraryおよびMEDLINEに加えてハンドサーチ文献を追加し，抽出された853論文からデノスマブの骨密度上昇作用に関する推奨文作成の対象文献として，297論文を一次採択とした。このうち217論文をCQ/アウトカムに該当しないため除外し，80論文を二次採択とした。定性的システマティックレビューには42論文，定量的システマティックレビュー（メタ解析）には16論文を採択した。

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは強い。

骨密度上昇効果と骨折予防効果は確実である一方で，有害事象については個々の試験でプラセボに比し統計学的有意差は認めず，メタ解析でも有害事象の出現は対照群と有意差はなかったとされ，益のほうが害より勝ると考えられる。

この治療に対する患者の価値観や好み，負担の確実さに関する研究は少なく，エビデンスは乏しい。

デノスマブはプラセボ群と比較して腰椎および大腿骨近位部の骨密度を上昇させることに関しては多くのエビデンスがある[183-189]。また，ゾレドロン酸をはじめとしたビスホスホネート薬との比較でも有意に骨密度を上昇させた[183, 190-197]。これに加えて大腿骨骨幹部での多孔化を抑制し[198]，TBSを上昇させた[199]。

一方で骨密度変化量ではなく骨密度の変化率を結果として示している文献が多く，さらにSDを提示している文献がきわめて少ないため，メタ解析の施行は困難であった。成人骨粗鬆症患者を対象にしてデノスマブとビスホスホネート薬の骨密度上昇効果を比較したメタ解析[183]では，12ヵ月での骨密度上昇効果は腰椎ではデノスマブでビスホスホネート薬よりも1.42％（95％CI：0.95～1.89％，$p < 0.001$），大腿骨近位部では1.11％（95％CI：0.91％～1.30％，$P < 0.001$），大腿骨頸部では1.00％（95％CI：0.78％～1.22％，$p < 0.0001$）高かったとしている。

推奨決定投票では，15票中15票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ37　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，デノスマブの投与は推奨されるか？

▶ 骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，デノスマブを投与することを推奨する。

合意率 100%　　エビデンスの強さ A

解説

本CQは，骨粗鬆症において最も重要なアウトカムである骨折抑制効果に関するものである。Cochrane LibraryおよびMEDLINEに加えてハンドサーチ文献を追加し，抽出された838論文からデノスマブの骨折抑制効果に関する推奨文作成の対象文献として，297論文を一次採択とした。このうち237論文をCQ/アウトカムに該当しないため除外し，60論文を二次採択とした。このうち定性的システマティックレビューには36論文，定量的システマティックレビュー（メタ解析）には22論文を採択した。

本CQに対する推奨の作成にあたっては，椎体骨折，非椎体骨折，大腿骨近位部骨折の発生を重視した。

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスは強い。

有害事象については個々の試験でプラセボに比し統計学的有意差は認めず，メタ解析でも有害事象の出現は対照群と有意差はなかったとされ，益のほうが害より勝ると考えられる。

この治療に対する患者の価値観や好み，負担の確実さに関する研究は少なく，エビデンスは乏しい。

デノスマブの椎体骨折抑制効果[189, 200-205]，非椎体骨折抑制効果に関しては多くのエビデンスがある[175, 189, 202, 203, 204-206]。メタ解析の結果，デノスマブ群における椎体骨折のRRは0.37（95％CI：0.30～0.45），非椎体骨折のRRは0.84（95％CI：0.62～1.13）であった。また1件のRCT（RR 0.60，95％CI：0.37～0.97）[204]および1件のコホート研究[207]（テリパラチドに対するRR 0.54，95％CI：0.29～1.00）では大腿骨近位部骨折を有意に抑制した。

閉経後骨粗鬆症患者を対象にしてプラセボ群と骨折率を比較したメタ解析[208]においても，デノスマブ群では有意に骨折率を低下させることが報告されている（RR 0.58，95％CI：0.52～0.66）。

成人骨粗鬆症患者を対象にしてデノスマブとビスホスホネート薬の骨折抑制効果を比較したメタ解析[183]では，12ヵ月投与による全骨折（RR 1.32，95％CI：0.93～1.87），骨粗鬆症性骨折（RR 0.92，95％CI：0.39～2.15），24ヵ月投与による全骨折（RR 0.81，95％CI：0.47～1.41）に関して，デノスマブ群とビスホスホネート群の間に有意な差は認めなかった。一方24ヵ月投与による骨粗鬆症性骨折抑制効果はデノスマブ群で有意に高かった（RR 0.51，95％CI：0.27～0.97）。

デノスマブ群では全有害事象（RR 1.00，95％CI：0.98～1.01）[174, 180, 182, 196, 197, 202, 204, 205, 209, 210]，重篤な有害事象（RR 1.03，95％CI：0.96～1.09）[174, 180, 182, 196, 197, 202, 204, 205, 209, 210]，死亡（RR 0.81，95％CI：0.61～1.08）[174, 196, 197, 202, 204, 205, 209, 210]に関して対照群と差はなかった。またデノスマブ中止群においては骨密度の低下や椎体骨折の増加がみられるためビスホスホネート薬などの骨吸収抑制薬投与が推奨される[174-146]。

推奨決定投票では，15票中15票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

k．ロモソズマブ

薬物の種類と特徴

ロモソズマブは，スクレロスチンに対する抗体薬であり，骨吸収抑制作用と骨形成促進作用を有する。本薬は 210 mgを月 1 回，12 ヵ月間皮下投与する。骨吸収抑制作用を有することから，投与中は適切なカルシウムおよびビタミンDの補給を行うことが必要である。

ロモソズマブは，日本骨代謝学会・日本骨粗鬆症学会の診断基準[211]における以下の重症度に関する記載などを参考に，骨折の危険性の高い患者を対象とする。

・骨密度値が−2.5 SD以下で 1 個以上の脆弱性骨折を有する
・腰椎骨密度が−3.3 SD未満
・既存椎体骨折の数が 2 個以上
・既存椎体骨折のSQ法の結果がグレード 3

ロモソズマブの投与にあたっては，ベネフィットとリスクを十分に理解したうえで，適用患者を選択する。なお，本薬治療の終了後または中止後には，骨吸収抑制薬など適切な骨粗鬆症治療薬による逐次療法が必要である。また，本薬は必要に応じて再投与が可能である。

ロモソズマブは日本人が参加したプラセボ対照RCT（FRAME 試験）においては，すべての有害事象（プラセボ群 79.7％，ロモソズマブ群 78.4％）および重篤な心血管イベント（プラセボ群 1.1％，ロモソズマブ群 1.2％）の有意な増加は認められなかった[212]。一方，日本人が参加していないアレンドロネート対照RCT（ARCH 試験）において，ロモソズマブとアレンドロネートの心血管イベントの発生に不均衡がみられた（アレンドロネート群 1.9％，ロモソズマブ群 2.5％，OR 1.31，95％ CI：0.85 ～ 2.00）[213]。メタ解析において，ロモソズマブは対照薬よりもすべての有害事象が有意に低値を示した（OR 0.91，95％ CI：0.84 ～ 0.99，p = 0.03）。また，心血管イベントの有意な増加は示されていない（OR 1.22，95％ CI：0.91 ～ 1.65，p = 0.18）[214]。したがって，益のほうが害より勝ると考えられる。

また，最近の海外[215]および日本[216, 217]からの報告では，アバロパラチド，テリパラチド，ビスホスホネート薬に比し，ロモソズマブに伴う心血管イベントの増加はなかったとされる。ただし，これらの報告では 1 年以内の心血管疾患既往例は除かれている。以上のことから，過去 1 年以内の虚血性心疾患または脳血管障害の既往歴のある患者に対しては本薬の投与を避ける。

有害事象については，**第 5 章C. 薬物の安全性・副作用**の項も参照。

CQ 38　骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ロモソズマブの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨密度上昇に対し，ロモソズマブを投与することを推奨する。**

合意率 100%　エビデンスの強さ A

解説

骨密度に対する推奨の作成にあたり，腰椎および大腿骨近位部の骨密度上昇効果を重要視した。

RCT 23 論文[212, 213, 218-238]，システマティックレビュー 15 論文[158, 214, 239-251]，コホート研究 3 論文[252-254]を採択して構造化抄録を作成した。RCTでは 23 論文すべてで腰椎骨密度をアウトカムとしており，その中で 21 論文は大腿骨近位部骨密度を，3 論文はその他の部位の骨密度をアウトカムとしていた。また，23 論文中 15 論文で有害事象の評価を行っていた。

ロモソズマブは，プラセボ対照RCT（FRAME

試験）において，12ヵ月間でプラセボよりも腰椎，大腿骨頚部，全大腿骨近位部の有意な骨密度上昇を認めた（腰椎 13.3％，95％ CI：11.9 ～ 14.7，大腿骨頚部 5.9％，95％ CI：4.3 ～ 7.4，全大腿骨近位部 6.9％，95％ CI：5.6 ～ 8.1，p＜ 0.001 for all comparisons）[212]。

アレンドロネート対照RCT（ARCH試験）において，12ヵ月間でアレンドロネートよりも腰椎，大腿骨頚部，全大腿骨近位部の有意な骨密度上昇を認めた（Least-Squares mean difference from alendronate，腰椎 8.7％，95％ CI：8.31 ～ 9.08，大腿骨頚部 3.2％，95％ CI：2.91 ～ 3.54，全大腿骨近位部 3.3％，95％ CI：3.05 ～ 3.62，p＜ 0.001 for all comparisons）[213]。

ビスホスホネート薬投与歴のある例を対象としたテリパラチド（遺伝子組換え）対照RCT（STRUCTURE試験）において，12ヵ月間でテリパラチド（遺伝子組換え）（20 μg/日）よりも腰椎，大腿骨頚部，全大腿骨近位部の有意な骨密度上昇を認めた（ロモソズマブ vs テリパラチド［遺伝子組換え］：腰椎 9.8％ vs 5.4％，大腿骨頚部 3.2％ vs −0.2％，全大腿骨近位部 2.9％ vs −0.5％，p＜ 0.0001 for all comparisons）[218]。

また，男性骨粗鬆症におけるプラセボ対照RCT（BRIDGE試験）でも腰椎，大腿骨頚部，全大腿骨近位部の有意な骨密度上昇を認めた（ロモソズマブ vs プラセボ：腰椎 12.1％ vs 1.2％，大腿骨頚部 2.2％ vs −0.2％，全大腿骨近位部 2.5％ vs −0.5％，p＜ 0.001 for all comparisons）[219]。

メタ解析を行ったシステマティックレビューにおいても，ロモソズマブは腰椎，大腿骨頚部，全大腿骨近位部の有意な骨密度上昇を認めた（Mean Difference：腰椎 10.43％，95％ CI：7.99 ～ 12.87，I2 = 98％，大腿骨頚部 3.48％，95％ CI：2.81 ～ 4.14，I2 = 73％，全大腿骨近位部 4.10％，95％ CI：3.09 ～ 5.10，I2 = 95％，p＜ 0.00001 for all comparisons）[214]。

上記のように，ロモソズマブはRCTおよびシステマティックレビューにおいて一貫した骨密度上昇効果が示されている。したがって，腰椎および大腿骨近位部の骨密度上昇効果を考慮した場合，本薬の投与を強く推奨するという結論に至った。

推奨決定投票の結果，16票中16票（100％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

CQ 39　骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ロモソズマブの投与は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の骨折抑制に対し，ロモソズマブを投与することを推奨する。**

合意率 93.8%　　**エビデンスの強さ A**

解説

骨折に対する推奨の作成にあたり，椎体，非椎体，大腿骨近位部の骨折抑制効果を重要視した。

RCT 21論文[212, 213, 218-233, 255-257]，システマティックレビュー 20論文[85, 158, 159, 214, 239-249, 258-262]，ガイドライン 2編[242, 250]，その他レビュー 1編[251]，その他介入研究 1編[234]，コホート研究 2論文[248, 249]を採択して構造化抄録を作成した。

ロモソズマブは，閉経後骨粗鬆症を対象としたプラセボ対照RCT（FRAME試験）において，12ヵ月間で有意な新規椎体骨折の抑制効果が認められた（プラセボ 1.8％，ロモソズマブ 0.5％，RR 0.27，95％ CI：0.16 ～ 0.47，p＜ 0.001）[212]。

また，高リスク例を対象としたアレンドロネート対照RCT（ARCH試験）において，12ヵ月間で有意な新規椎体骨折（アレンドロネート 6.3％，ロモソズマブ 4.0％，RR 0.63，95％ CI：0.47 ～ 0.95，p = 0.003），主要非椎体骨折（骨盤，大腿骨遠位，脛骨近位，肋骨，上腕骨近位，前腕骨，股関節）の抑制効果が示された（アレンドロネート 4.3％，ロモソズマブ 2.9％，RR 0.67，95％ CI：0.48 ～ 0.94，p = 0.019）[213]。同じ試験において大腿骨近位部骨折は，二重盲検期間の12ヵ月間では有意な抑制効果は認められなかっ

た(アレンドロネート 1.1％, ロモソズマブ 0.7％, HR 0.64，95％ CI：0.33 ～ 1.26，p = 0.19)が，アレンドロネートへの逐次療法を行ったあとの primary analysis period（中央値 2.7 年，interquartile range 2.2 ～ 3.3）において有意な抑制効果が認められた(アレンドロネート 3.2％, ロモソズマブ 2.0％, HR 0.62，95％ CI：0.42 ～ 0.92，p = 0.015)[213]。

メタ解析を行ったシステマティックレビューにおいて，ロモソズマブを 12 ヵ月間投与後，デノスマブまたはアレンドロネートを 12 ヵ月間投与する逐次療法を行った結果，椎体骨折（RR 0.37，95％ CI：0.18 ～ 0.77，p = 0.018），非椎体骨折（RR 0.79，95％ CI：0.68 ～ 0.92，p = 0.003），大腿骨近位部骨折(RR 0.59, 95％ CI:0.42 ～ 0.83, p = 0.002)の有意な抑制効果を示している[239]。

上記のように，ロモソズマブは RCT およびシステマティックレビューにおいて一貫した骨折抑制効果を示している。したがって，骨折抑制効果を考慮した場合，本薬の投与を推奨するという結論に至った。

推奨決定投票の結果，16 票中 15 票（93.8％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

Ⅰ．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されている[263, 264]。雌性ラットを用いた研究から，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[264]。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が示され[265, 266]，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により，閉経後骨粗鬆症において中手骨骨密度低下を抑制することが示され[267]，骨粗鬆症に用いられてきた。またイタリアでの多施設二重盲検試験で，閉経後骨粗鬆症において，カルシウム 1 g/日との併用がカルシウム単独に比し橈骨や腰椎骨密度を上昇させた[265, 266, 268-270]。骨折抑制効果に関しても椎体圧迫骨折を減少させたという報告があるが[266]，2001 年に発表された 3 年間の多施設二重盲検試験では，イプリフラボンは閉経後女性の骨密度低下や椎体骨折に対する抑制効果を示さず，骨代謝マーカーにも影響しなかったという[271]。

2001 年の上記の報告以後，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。一方，2013 年 12 月に後発品 4 種が薬価収載され，骨粗鬆症における骨量減少の改善に 1 回 1 錠（イプリフラボン 200 mg）を 1 日 3 回食後経口投与するとしている。その後，骨粗鬆症治療薬イプリフラボン錠 200 mg は原薬調達の目処が立たないことから，在庫消尽（2022 年 1 月）をもって販売中止となった。

蛋白同化ホルモン薬

骨粗鬆症では副腎由来アンドロゲン値の低下がみられ[272-274]，この副腎由来アンドロゲン値と骨密度やビタミン D 値には正の相関が認められていることから[275]，アンドロゲンには骨粗鬆症治療薬としての有効性が推測されている。すなわち，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し[276]，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可能性もある[277]。さらには筋量を増加させて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作用も考えられ[278]，臨床応用の可能性が示唆される。しかし，使用にあたっては陰核肥大や声の男性化および肝機能障害などの副作用があることにも留意する必要がある。

わが国での報告例はないが，ナンドロロン 50 mg を 2 ～ 3 週に 1 回，1 年間筋注投与すると，前腕骨骨密度の上昇を認めたと欧米から報告されている[279, 280]。その後，本薬の 6 ヵ月投与で前腕骨の

骨密度が2％上昇したという報告や[281]，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に比べて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という報告がある[282]。

本薬は1960年代に骨粗鬆症の適応を得ているが，詳細な基礎的および臨床的データに裏付けされたものではない。現在では骨粗鬆症に対してほとんど使用されていないが，極端な低骨密度で筋力の低下した例には他の骨粗鬆症治療薬との併用を試してもよいかもしれない。

結論として本薬はタンパク質同化ステロイドであり，合成（人工）型のテストステロンで，筋肉量を増やすために使用されている。すなわち，筋肉の成長促進や筋力と活力の増強など，多くの身体的な作用がある。したがって，本薬はスポーツで競争力を上げるためにしばしば違法に使用される。タンパク質同化ステロイドは医療では通常テストステロン低値（性腺機能低下症）の治療に使用されるが，場合によっては，寝たきり例や重度の熱傷を負った例，がん患者，後天性免疫不全症候群（acquired immunodeficiency syndrome: AIDS）患者に対して筋肉の衰えを防ぐための使用なども検討される。

m．薬物の併用療法・逐次療法

Q 併用療法で骨密度は単剤よりも上昇するか／併用療法で骨折抑制効果が示されているか

主に閉経後骨粗鬆症患者において，ビスホスホネート薬と活性型ビタミンD_3薬，ビタミンK_2薬，ホルモン補充療法，SERMの併用や，テリパラチド（遺伝子組換え）とSERM，ビスホスホネート薬，デノスマブの併用は，単剤と比較して有意な骨密度上昇効果が示されている。

骨折抑制効果については，アレンドロネートと活性型ビタミンD_3薬の併用以外は信頼性のあるエビデンスが不足しており，費用対効果や安全性などを考慮した慎重な検討が求められる。

1）活性型ビタミンD_3薬の併用療法

閉経後骨粗鬆症患者において，ビタミンD不足例ではビスホスホネート薬による治療反応性が低下することが報告されており[283, 284]，骨粗鬆症治療薬の臨床試験は原則的にビタミンDとカルシウムの充足下に行われている。JOINT-02研究では，閉経後骨粗鬆症患者において，アレンドロネート単剤群と比較して，アレンドロネートと活性型ビタミンD_3薬（アルファカルシドール）併用群で，高度椎体圧潰・多発椎体骨折既往例での新規椎体骨折や荷重非椎体骨骨折のリスクの低減が認められた[285]。

閉経後または男性骨粗鬆症患者において，アレンドロネートとの併用では，天然型ビタミンDよりアルファカルシドールが有意に骨密度を上昇させた[286]。同様に女性・男性を含む原発性骨粗鬆症または骨量減少患者において，アレンドロネートとの併用では，天然型ビタミンDとカルシウム薬より活性型ビタミンD_3薬（エルデカルシトール）が有意に大腿骨頚部の骨密度を上昇させた[287]。以上よりビスホスホネート薬と活性型ビタミンD_3薬の併用は単剤より骨密度を上昇させ，骨折リスクを低減させる可能性が示唆される。

2）ビタミンK_2薬の併用療法

近年のメタ解析とシステマティックレビューより，閉経後骨粗鬆症患者において，ビスホスホネート薬などとビタミンK_2薬の併用は腰椎や前腕骨の骨密度を単剤群より上昇させたが，骨折率には有意な差が認められなかった[288]。

3）骨吸収抑制薬の併用療法

閉経後骨粗鬆症患者に対するアレンドロネートとホルモン補充療法[289]またはSERM[290]との併用では，いずれもアレンドロネート単剤群より併用群での有意な骨密度上昇効果が示された（いずれもわが国では原則的に保険適用外）。一方，骨折抑制効果については十分な検証がなされていない。

4）骨形成促進薬と骨吸収抑制薬の併用療法

本併用療法はわが国では原則的に保険適用外である。

女性・男性を含む成人骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）と骨吸収抑制薬（ホルモン補充療法，ラロキシフェン，ビスホスホネート薬，デノスマブ）の併用効果を検証したRCTについてのシステマティックレビューとメタ解析より，全体としては単剤より併用療法にて有意な骨密度上昇効果が示された[291]。

閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）とラロキシフェンの同時併用は，短期間（6ヵ月）では単剤群より有意な骨密度上昇効果が得られた[292]。閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）とアレンドロネートの同時併用はテリパラチド単剤と比較して有意な大腿骨近位部の骨密度上昇効果が得られたが，アレンドロネート単剤との比較では有意差はなく，骨折率も3群間で有意差が認められなかった[293]。

閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）とゾレドロン酸の同時投与は，テリパラチド単剤と比較して有意な大腿骨近位部の骨密度上昇効果と，ゾレドロン酸単剤と比較して有意な腰椎骨密度上昇効果が投与開始早期（13週）より得られた。臨床骨折受傷率も併用群でゾレドロン酸単剤群より低かったが，テリパラチド単剤群とは同等であった[294]。

さらに閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）の投与中に途中から骨吸収抑制薬を併用する試みがなされている[295]。テリパラチド投与9ヵ月後より，アレンドロネートまたはラロキシフェンを15ヵ月間併用すると，骨密度はいずれの併用群でも単剤群より上昇した。

閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）とデノスマブの同時併用に関しては，前向きRCTで各単剤群と比較して併用群で骨密度上昇効果が優れていた[296, 297]。一方で骨折率を評価するには症例数が不足していた。

アバロパラチドやロモソズマブに関しては，併用療法についての骨密度上昇や骨折抑制効果に関する信頼性のあるエビデンスは確立されていない。

Q 逐次療法で骨密度は単剤よりも上昇するか／逐次療法で骨折抑制効果が示されているか

以下，閉経後骨粗鬆症患者について示す。アレンドロネートなどのビスホスホネート薬からデノスマブへの変更は骨密度を上昇させうる。デノスマブからアレンドロネートやゾレドロン酸への変更では，概して1年間は骨密度が維持されうる。ビスホスホネート薬からテリパラチド（遺伝子組換え）への変更は腰椎骨密度を上昇させる。ビスホスホネート薬からロモソズマブへの変更は腰椎と大腿骨近位部の骨密度を上昇させうる。デノスマブからテリパラチド（遺伝子組換え）への変更は一過性の骨密度低下をきたしうる。これらの逐次療法による骨折抑制効果への影響は完全には明らかとなっていない。

骨形成促進薬からの逐次療法は，概してビスホスホネート薬やデノスマブへの変更により骨密度上昇効果や骨折抑制効果の維持が示されている。

1）骨吸収抑制薬から骨吸収抑制薬への逐次療法

アレンドロネートで6ヵ月以上（平均約36ヵ月）治療中の閉経後骨粗鬆症患者では，アレンドロネート継続群よりデノスマブ変更群で有意に骨密度は上昇した[196]。アレンドロネートで2年以上（平均約6年）治療中の閉経後骨粗鬆症患者では，ゾレドロン酸変更群よりデノスマブ変更群で有意に骨密度は上昇したが，骨折率については2群間で有意差は認められなかった[209]。

閉経後骨粗鬆症患者に対するデノスマブからビスホスホネート薬への変更では，アレンドロネート[298]もしくはゾレドロン酸[299]への変更では概して1年間は骨密度が維持された。一方でゾレドロン酸への変更27ヵ月後では，変更時より有意に腰椎の骨密度は低下していた[299]。さらに，閉経後もしくは50歳以上の男性骨粗鬆症患者において，デノスマブ最終投与からのゾレドロン酸投与の時期（6ヵ月後／9ヵ月後／骨密度低下や骨吸収マーカー上昇時）に関係なく，変更2年後ではいずれの群も有意に骨密度は低下した[300]。

2）骨吸収抑制薬から骨形成促進薬への逐次療法

閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）による逐次療法では，SERMやハイ

ドロキシアパタイトへの親和性の低いビスホスホネート薬よりも，親和性の高いビスホスホネート薬からの変更のほうが骨密度上昇効果は減弱した[301-303]。一方で閉経後骨粗鬆症患者に対するテリパラチド（遺伝子組換え）による骨折抑制効果は，前治療のビスホスホネート薬の違いやその休薬期間による有意な影響を受けなかった[304]。

閉経後骨粗鬆症患者に対するビスホスホネート薬（平均６年以上投与）からテリパラチド（遺伝子組換え）やロモソズマブへの逐次療法では，腰椎骨密度はともに有意な上昇が得られたが（テリパラチドよりロモソズマブで有意に上昇），大腿骨近位部の骨密度はロモソズマブで有意に上昇し，テリパラチドで有意に低下した[218]。これらの骨密度上昇効果はいずれも前治療無治療群と比較すると減弱する傾向にあった[153,212]。

一方，閉経後骨粗鬆症患者に対するデノスマブからテリパラチド（遺伝子組換え）への逐次療法は，骨代謝マーカー値の上昇と一過性の骨密度低下が示された[150]。

3）骨形成促進薬から骨吸収抑制薬への逐次療法

以下，閉経後骨粗鬆症患者に対するエビデンスをまとめると，テリパラチド（遺伝子組換え）投与終了後は逐次治療のない場合は骨密度が低下するが，ビスホスホネート薬への変更により骨密度は上昇し，骨折抑制効果は維持された[151]。同様にテリパラチド（遺伝子組換え）からデノスマブへの変更により骨密度はさらに上昇した[150]。アバロパラチド終了後のアレンドロネートへの変更でも骨密度は上昇し，アバロパラチドで得られた骨折抑制効果は維持された[305]。ロモソズマブ終了後のアレンドロネートへの変更で骨密度は上昇し，ロモソズマブで得られた非椎体骨折抑制効果は増強された[213]。同様にロモソズマブ終了後のデノスマブへの変更で骨密度は上昇し，ロモソズマブで得られた椎体骨折抑制効果は維持された[212]。

B．薬物治療の目標と継続・変更・休薬

治療目標の設定（goal-directed treatment）

骨粗鬆症においても，高血圧や糖尿病，関節リウマチの治療と同様に治療目標を明らかにし，それを目指して治療を行う必要があるとの機運が高まり，わが国からも委員を出し米国骨代謝学会（American society for bone and mineral research: ASBMR）と米国骨粗鬆症財団（NOF）を中心としたワーキンググループ（the ASBMR-NOF working group）が結成された。骨粗鬆症の治療の目的（goal）は脆弱性骨折の予防であるが，goal-directed treatmentでは，骨粗鬆症治療のゴールを目指すために具体的な目標，つまり治療効果の判定に有用な検査指標とその治療目標値を設定し，達成の有無を定期的に評価することにより，治療の継続・変更・中止を決定することが提案されている[306]。

治療目標となりうる指標に求められる条件は，骨折リスクを予測できること，治療によりその指標が改善すること，そして，その指標の変化により骨折リスクの低減効果を予測できること，治療前後において定期的に測定が可能であることなどがあげられる。これらを満たす指標は骨密度であり[307]，治療開始理由が骨密度でTスコア−2.5 SD以下（わが国のYAMの70％以下に相当）の場合はTスコアが−2.5 SDを超すことをゴールとしている（**表5-1**）[306]。ただし，治療中に新規骨折をきたした場合は，骨密度がTスコア−2.5 SDを超す場合であっても，同薬の継続，他の薬物への変更，他の薬物との併用など治療法を再考し，椎体骨折で5年間，非椎体骨折で3～5年間，骨粗鬆症治療を継続するとされている。骨折が発生したばかりの患者や70歳以上といった骨折リスクが高い例においては，Tスコア−2.0 SDといったより高い目標値の設定が必要となる場合があることも提案されている[306]。

また，骨密度測定部位に関しては，骨折リスク低下との関連が示されている大腿骨頚部および全大腿骨近位部が推奨されている。そして，FRAX®については治療目標に利用するのは不適当とされる。米国のようにFRAX®の介入閾値が固定値の場合，加齢とともに増大する骨折危険率を治療によって介入閾値以下に低減させることはきわめて困難なためである。さらに，ゴール達成に向けた初期治療の選択についても示されている（**表5-1**）[306]。そして，2024年に発表された新たなposition statementでは，初期治療薬選択に関して，治療開始から3年でゴールを達成できる可能性が少なくとも50％となるような治療を選択するとされ，初期治療薬の選択アルゴリズムが示された（**図5-1**）[308]。

Q 治療薬の継続と変更の判定はどのようにするのか

骨粗鬆症の治療効果の判定については，IOFのワーキンググループより効果不十分例の定義が示されている（**表5-2**）[309]。すべての骨粗鬆症治療

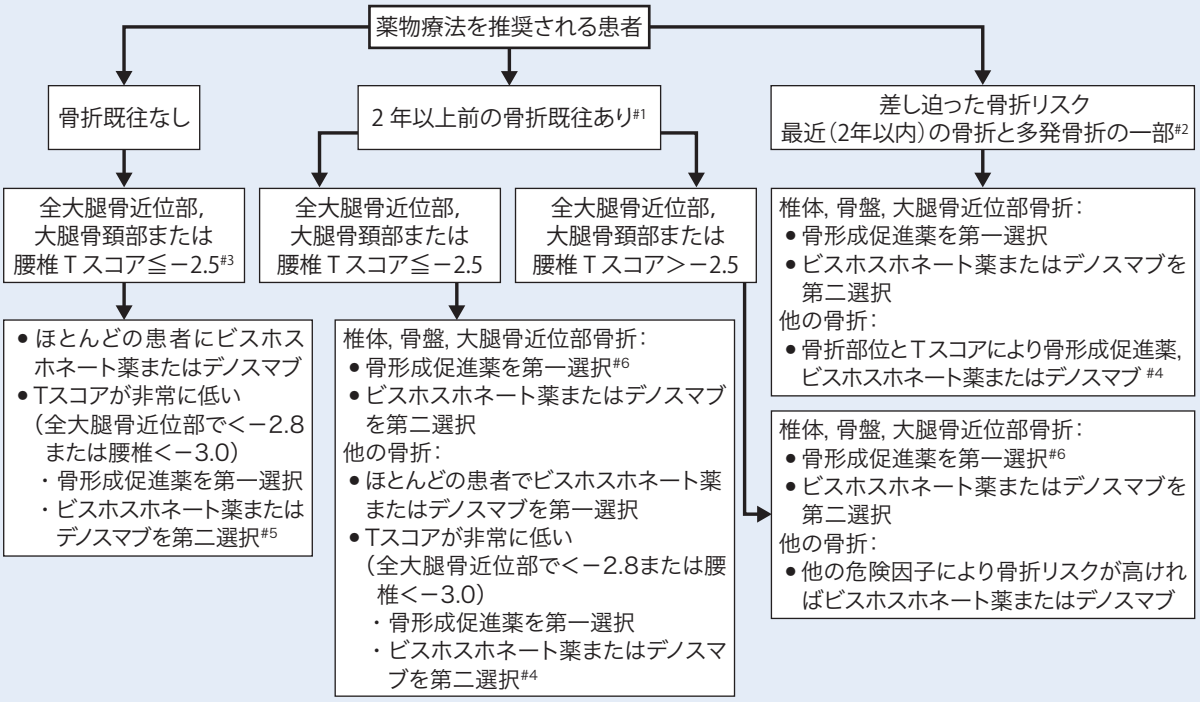
表5-1　米国骨代謝学会と米国骨粗鬆症財団を中心とするワーキンググループによる骨粗鬆症の治療目標に関する考え方（文献306，308より作成）

患者のゴールを設定する
- 治療開始理由が骨密度でTスコアー2.5 SD以下の場合は，Tスコアがー2.5 SDを超すことをゴールとする。
- 骨密度測定部位について，骨折リスク低下と関連が示されているのは大腿骨頚部（ビスホスホネート薬）と全大腿骨近位部（デノスマブ）の骨密度であるが，腰椎もテリパラチドでは考慮してもよいかもしれない。
- 治療開始理由がFRAX®による絶対骨折危険率の介入閾値以上の場合は，絶対骨折危険率が介入閾値未満となることをゴールとするが，現時点で臨床診療上適当とはいえない。

ゴール達成に向けた初期治療選択
- 最近骨折した患者に対しては，骨折リスクを急速に低減できる薬物を選択することが望ましい。
- 骨密度がTスコアー2.5 SD以下の患者に対しては，骨密度上昇効果の高い薬物を選択すべきであり，治療開始から3～5年*でゴールを達成できる可能性が少なくとも50%となるような治療を選択することが望ましい。

＊position statement 2024年版では「3年」に修正された

治療目標：
・差し迫ったリスクのある患者に対しては骨折リスクを最大限速やかに低下させる
・Tスコアー2.5以下の患者に対する最低限の目標はTスコアがー2.5を超すことであるが，骨折既往例や他の主要な危険因子を有する患者にはより高い骨密度を目指す
・Tスコアがー2.5を超す患者に対しては全大腿骨近位部のTスコアで0.2（3%），腰椎のTスコアで0.5（6%）の増加を目指す



#1：骨折発生が数年前か，15年といった遠い過去かによりリスクは変わる可能性がある。
#2：骨折部位と骨折発生時期によりすべてではないが多くの多発骨折例は差し迫ったリスクを有する。
#3：一部の国ではTスコアの介入閾値が低く，Tスコア目標は適切に調整されるべきである。
#4：どの部位の最近の骨折であれば，ビスホスホネート薬またはデノスマブより骨形成促進薬を推奨すべきか，また最近の他の骨折例には，どれくらいのTスコアで骨形成促進薬の使用を勧めるのかについてのコンセンサスは得られていない。
#5：特にTスコア介入閾値が低い国では，他の危険因子を有さない例の一部にビスホスホネート薬やデノスマブが第一選択となりえる。
#6：骨形成促進薬を選択することにより治療目標の達成，早期の治療目標達成，より高いTスコア目標値の達成の可能性が高くなる。

図5-1　Goal-directed osteoporosis treatment ASBMR/BHOF task force position statement 2024による治療アルゴリズム（初期治療選択）（文献308より引用）

© 2024 Felicia Cosman, et al. Published by Oxford University Press on behalf of the American Society for Bone and Mineral Research. https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

表5-2　IOFのワーキンググループによる骨粗鬆症治療効果不十分例の定義（文献309より作成）

・2つ以上の脆弱性骨折の発生（手や指，頭蓋骨，足関節や足部は除く）
・1つの脆弱性骨折の発生＋骨代謝マーカーが治療開始時に高値かつ有意な変化なし#1
・1つの脆弱性骨折の発生＋骨密度の有意な低下#2
・骨代謝マーカーが治療開始時に高値かつ有意な変化なし#1＋骨密度の有意な低下#2

#1：骨代謝マーカーの有意な変化：骨吸収抑制薬の場合は25%以上の低下，骨形成促進薬の場合は25%以上の増加
#2：骨密度の有意な低下：少なくとも2回以上の測定において，腰椎5%以上，大腿骨近位部4%以上の低下

表5-3　米国骨代謝学会と米国骨粗鬆症財団を中心とするワーキンググループによる骨粗鬆症の治療における休薬に関する考え方（文献306より作成）

- 休薬はビスホスホネート薬投与例にのみ適応
- ビスホスホネート薬以外の薬物によってゴールを達成できた場合には，骨密度を維持するための薬物，例えば短期間のビスホスホネート薬などによる治療を継続すべきである
- 治療を開始すべき程度に骨密度が低下した場合や，骨折リスクが増大した場合（例えばグルココルチコイド投与や，親の新たな大腿骨近位部骨折発生）には治療を再開すべきである

薬が新規骨折発生リスクをゼロにできるわけではないこと，また特に治療開始から6ヵ月以内の脆弱性骨折の発生は，必ずしも治療効果が不十分なために生じたとは判定することはできないなどの理由から，2つ以上の脆弱性骨折の発生が判定基準となっている。**表5-2**に示す条件にあてはまる場合は治療薬の変更を考慮し，そうでない場合は同じ治療薬の継続でも可と判断してよいと考えられる。

Q 休薬の判定はどのようにするのか

Goal-directed treatmentの考え方に基づけば，治療目標を達成したと判定した場合には休薬を考慮できる。休薬後，**表5-3**[306]に示すように治療を開始すべき程度に骨密度が低下した場合や，骨折リスクが上昇したと考えられる場合には治療を再開すべきであるとされる。一方で，薬物を中断中に骨折リスクの臨床的に意味のある変化と考えられる骨密度や骨代謝マーカーの潜在的な閾値の変化に結びつく決定的なデータはないともされる[310]。

Q 薬物治療中止の影響は

Goal-directed treatmentの論文では，**表5-3**[306]に示すように，骨に蓄積するビスホスホネート薬投与例では休薬の適応とされるが，ビスホスホネート薬投与例においてもこれまでのエビデンスのレビューからは骨折リスクの増大も示されており，休薬は支持されないという報告[311]もある。ビスホスホネート薬以外の薬物の場合は，中止後速やかに骨密度低下をきたすことから，骨密度を維持するための薬物，例えば短期間のビスホスホネート薬などによる治療を継続すべきであるとされる（**表5-3**）[306]。

まとめ

本項では，薬物治療開始後の骨折リスク評価に基づく経過観察に関する内容について述べたが，骨折予防のための薬物治療は骨粗鬆症を治癒させるわけではないことに留意すべきである[312]。

C．薬物の安全性・副作用

本項では骨粗鬆症治療薬のうちで推奨度が高い薬物について，臨床的に重要で頻度の高い副作用に関して記載した。各薬物には記載した副作用以外にも，多くの副作用が開発時の臨床試験結果や市販後調査結果で報告されている。それらについては最新の添付文書や市販後の副作用報告を確認いただきたい。

ビタミンDおよび誘導体

高カルシウム血症を比較的高頻度に生じるので注意を要する。エルデカルシトールではその頻度が比較的高い[313]。腎機能低下例，高齢者，夏場の脱水時には特に高カルシウム血症が惹起されやすい。対策は定期的な血中および尿中カルシウム測定の実施である。高カルシウム血症，高カルシウム尿症を認めたら，減量や休薬を行う。

ビスホスホネート薬

1）上部消化管障害

ビスホスホネート薬では上部消化管障害の発生率が比較的高い。処方の際には，患者にコップ1杯の水とともに服用すること，服用後30分間（イバンドロネートでは60分間）は横にならないことを十分に指導する。

2）急性期反応

ビスホスホネート薬投与開始後に筋・関節痛，発熱を生じることがあり，急性期反応（acute-phase response: APR）あるいはインフルエンザ様症状と呼ばれる[314]。特に1回の投与量の多い，月（4週）1回あるいは年1回投与の製剤での発生頻度が高い。ビスホスホネート薬をはじめて投与されるときに起こりやすく，症状は短期間に改善し，その後の再発は少ない[315]。

対策として，ビスホスホネート薬の初回投与開始前には本副作用発現の可能性を説明し，重篤ではないこと，2回目以降は起こりにくいことを患者に説明しておく必要がある。なお，ビスホスホネート薬投与時にイブプロフェンやアセトアミノフェンを短期間投与すると急性期反応が抑制できたとする報告がある[316]。

3）腎障害

吸収されたビスホスホネート薬のうち，骨に沈着しなかったビスホスホネート薬は腎臓から排泄されるため，腎機能が低下した例では慎重な投与を要する[317]。GFR＜30 mL/分の例に対しての投与は避ける。リセドロネートはCCr＜30 mL/分の例で禁忌，ゾレドロン酸はCCr＜35 mL/分の例では禁忌である。

4）顎骨壊死

顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw: ONJ）とは長期間（8週間以上）にわたり上顎または下顎の歯槽骨に骨露出を認める状態で，組織学的には感染を伴うことが多い。ビスホスホネート薬の長期治療例ではONJ発生リスクが上昇することが知られている。悪性腫瘍などの治療に用いる高用量投与と比較すると，骨粗鬆症治療で用いられる低用量投与でのONJ発生率は低い。

ビスホスホネート薬によるONJは，ビスホスホネート関連ONJ（bisphosphonate-related ONJ: BRONJ）と呼称される。そのほか，デノスマブによるものはデノスマブ関連ONJ（denosumab-related ONJ: DRONJ），この両者を合わせて骨吸収抑制薬関連ONJ（antiresorptive agent-related ONJ: ARONJ）と呼ばれる。さらにベバシズマブやスニチニブなどの血管新生阻害薬などによるONJが報告されるに至り，薬剤関連ONJ（medication-related ONJ: MRONJ）ともよばれる。

ビスホスホネート薬などの骨吸収抑制薬投与中の骨粗鬆症患者が，抜歯などの歯槽骨に対する歯科口腔外科手術の際に，ONJを予防するために休薬すること（予防的休薬）の要否が骨粗鬆症治療における大きな論点であった。そこで2023年のONJに関するポジションペーパー（以下ポジションペーパー）[318]改訂にあたり，この論点に関するシステマティックレビューが実施された。その結果，ポジションペーパーでは「原則として抜歯時に骨吸収抑制薬を休薬しないこと」が提案された。一方，骨吸収抑制薬投与中の患者でONJが発症した際に，その治療目的での休薬（治療的

休薬）の要否に関しては今後の検討課題とされた。

ポジションペーパーではビスホスホネート薬をはじめとする骨吸収抑制薬治療にあたり，医歯薬連携の重要性が強調された。ビスホスホネート薬治療に際し，医師は歯科医師による定期的な口腔内診査を患者に対して推奨し，歯科医師は口腔内診査の結果を主治医に連絡することが求められる。薬剤師は患者へ処方内容の説明，服薬指導，副作用の情報提供をすると同時に，医師，歯科医師との情報共有を行う。

5）非定型大腿骨骨折

長期間にわたるビスホスホネート薬投与患者での大腿骨転子下および骨幹部骨折の発生が報告され，非定型大腿骨骨折（atypical femoral fracture: AFF）と呼ばれている[319, 320]。欧米白人に比較してアジア人では発生リスクが高い[321]。

長期投与例で鼠径部または大腿骨部の鈍痛またはうずく痛みといった前駆症状が出現した場合には，AFFを念頭に精査を進める必要がある。骨折は両側性に起こることがあるため，AFFと診断されたら対側の精査を要する。AFFでは骨折治癒が遅延するとされる[319]。完全骨折例では髄内釘による骨接合術が必要である。不完全骨折例でも予防的な髄内釘手術が考慮される[322]。

ビスホスホネート薬の投与期間が長くなるほどAFFのリスクが高まり，休薬によってそのリスクが比較的すみやかに低下することが知られている[321]。そこで，ビスホスホネート薬治療によって治療目標に達したときには休薬を検討することでAFFの予防が可能と考えられる[310]。

選択的エストロゲン受容体修飾薬（SERM）

SERMではホットフラッシュ，下肢痙攣を認めることがある。軽症例では経過を観察し，症状が継続すれば休薬や薬物の変更を検討する。

重篤な副作用として静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症，肺塞栓症，網膜静脈血栓症を含む）がある。日本人では欧米からの報告に比較して発生頻度が低いが，注意が必要である。長時間の乗り物での移動を要する場合，臥床を強いられる際，下肢の手術やギプス固定の際には休薬を要する。

SERMは骨吸収抑制作用を有するが，ONJやAFFのリスクが上昇するという報告はない。

テリパラチド，アバロパラチド

テリパラチドおよびアバロパラチドでは，嘔吐，めまい，頭痛が比較的頻度の高い副作用として知られている。テリパラチドには，連日投与，週2回投与，週1回投与の製剤があるが，副作用は1回の投与量が多いほど頻度が高い傾向がみられる[323]。自己注射例には事前に副作用に関して説明をしておく必要がある。高カルシウム血症も頻度は低いものの報告されており，テリパラチドと比較してアバロパラチドではその発生率は低い[324]。

原発性悪性骨腫瘍，骨への影響が考えられる放射線治療を受けた例，骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患，骨肉腫発生のリスクが高い例，若年者で骨端線が閉じていない例，転移性骨腫瘍例では禁忌である。

デノスマブ

骨吸収抑制に伴い低カルシウム血症が現れることがあり，デノスマブ投与にあたってはビタミンDを併用し，定期的に血中，尿中のカルシウム値を測定する対策が必要である。

デノスマブは骨リモデリングを抑制するため，ビスホスホネート薬と同様にONJ，AFFのリスクが高まる[318, 322]。ONJ，AFFへの対応は，前述のビスホスホネート薬と同様である。デノスマブは休薬すると骨代謝回転が亢進して，骨密度低下や骨折リスク上昇を惹起する可能性があるので，注意が必要である。

ロモソズマブ

骨折リスクの高い閉経後骨粗鬆症患者を対象に海外で実施された臨床試験において，投与開始後12ヵ月時点までの重篤な心血管系事象の発現割合に，ロモソズマブと対照薬であるアレンドロネート群との間に不均衡が認められた。また，本薬との関連性は明確ではないものの，重篤な心血管系事象を発現して死亡に至った例が市販後に報告されている。そこで本薬による治療中は，心血管系事象の発現がないか注意深く観察するとともに，徴候や症状が認められた場合には速やかに医療機関を受診するよう指導する。

頻度は低いが低カルシウム血症をきたすことが知られており[325]，高齢で投与開始時の血中カル

シウム濃度が高いほど，投与による血中カルシウム値の低下が大きくなることが，最近の国内での観察研究で明らかにされている[326]。対策としてはビタミンDを充足することであり，血中および尿中カルシウム値をモニタリングしながら活性型ビタミンD_3薬を投与する。また疼痛，紅斑といった注射部位反応の発現にも留意する。

ロモソズマブは骨形成促進薬であるが，骨吸収抑制作用も有する。臨床試験ではONJ，AFFの発生が観察されているがその頻度は低く，本薬との関連性は不明である[318]。

第５章文献

1） Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. BMJ 2008; 336: 262-6.
2） Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365: 1621-8.
3） Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 552-9.
4） Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. Am J Med 2006; 119: 777-85.
5） Kalluru R, Ames R, Mason B, et al. Bone density in healthy men after cessation of calcium supplements: 20-month follow-up of a randomized controlled trial. Osteoporos Int 2015; 26: 173-8.
6） Recker RR, Hinders S, Davies KM, et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. J Bone Miner Res 1996; 11: 1961-6.
7） 日本女性医学学会．日本産科婦人科学会 後援．ホルモン補充療法ガイドライン 2025 年度版．金原出版; 2025.
8） Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23: 529-39.
9） Abdi F, Mobedi H, Bayat F, et al. The Effects of Transdermal Estrogen Delivery on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women: A Meta-analysis. Iran J Pharm Res 2017; 16: 380-9.
10） The Writing Group for the PEPI. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. JAMA 1996; 276: 1389-96.
11） 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.
12） 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.
13） Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, et al. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability-results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. Osteoporos Int 2022; 33: 2297-305.
14） Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2001; 285: 2891-7.
15） Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD000227.
16） Jiang Y, Zhang ZL, Zhang ZL, et al. Menatetrenone versus alfacalcidol in the treatment of Chinese postmenopausal women with osteoporosis: a multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy, positive drug-controlled clinical trial. Clin Interv Aging 2014; 9: 121-7.
17） Asaoka D, Nagahara A, Hojo M, et al. Efficacy of alfacalcidol and alendronate on lumbar bone mineral density in osteoporotic patients using proton pump inhibitors. Biomed Rep 2016; 5: 165-70.
18） Zhang ZL, Liao EY, Xia WB, et al. Alendronate sodium/vitamin D3 combination tablet versus calcitriol for osteoporosis in Chinese postmenopausal women: a 6-month, randomized, open-label, active-comparator-controlled study with a 6-month extension. Osteoporos Int 2015; 26: 2365-74.
19） Shikari M, Kushida K, Yamazaki K, et al. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 α-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. Endocr J 1996; 43: 211-20.
20） Li N, Jiang Y, He S, et al. Efficacy and safety of

alfacalcidol in Chinese postmenopausal women aged over 65 with osteoporosis or osteopenia: An open label, non-comparative, post marketing observational study. Medicine (Baltimore) 2018; 97: e13159.
21) Ringe JD. Plain vitamin D or active vitamin D in the treatment of osteoporosis: where do we stand today? Arch Osteoporos 2020; 15: 182.
22) Liao RX, Yu M, Jiang Y, et al. Management of osteoporosis with calcitriol in elderly Chinese patients: a systematic review. Clin Interv Aging 2014; 9: 515-26.
23) Chen LX, Zhou ZR, Li YL, et al. Comparison of Bone Mineral Density in Lumbar Spine and Fracture Rate among Eight Drugs in Treatments of Osteoporosis in Men: A Network Meta-Analysis. PLoS One 2015; 10: e0128032.
24) Richy F, Schacht E, Bruyere O, et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. Calcif Tissue Int 2005; 76: 176-86.
25) Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 2002; 23: 560-9.
26) Hayashi Y, Fujita T, Inoue T. Decrease of vertebral fracture in osteoporotics by administration of 1α-hydroxy-vitamin D3. J Bone Miner Metab 1992; 10: 50-4.
27) Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. N Engl J Med 1992; 326: 357-62.
28) 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.
29) Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Endocrine 2015; 50: 12-26.
30) Cui L, Xia W, Yu C, et al. Overview of the clinical efficacy and safety of eldecalcitol for the treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2022; 17: 74.
31) Liu H, Wang G, Wu T, et al. Efficacy and Safety of Eldecalcitol for Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne) 2022; 13: 854439.
32) Hagino H, Takano T, Fukunaga M, et al. Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis. J Bone Miner Metab 2013; 31: 183-9.
33) Okano T, Shimomura Y, Yamane M, et al. Conversion of phylloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. J Biol Chem 2008; 283: 11270-9.
34) Suhara Y, Wada A, Okano T. Elucidation of the mechanism producing menaquinone-4 in osteoblastic cells. Bioorg Med Chem Lett 2009; 19: 1054-7.
35) Nakagawa K, Hirota Y, Sawada N, et al. Identification of UBIAD1 as a novel human menaquinone-4 biosynthetic enzyme. Nature 2010; 468: 117-21.
36) Shearer MJ. Vitamin K. Lancet 1995; 345: 229-34.
37) Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. Nutr Res 2009; 29: 221-8.
38) Tabb MM, Sun A, Zhou C, et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. J Biol Chem 2003; 278: 43919-27.
39) 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.
40) Hao G, Zhang B, Gu M, et al. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96: e6725.
41) 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.
42) 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.
43) Shiraki M, Itabashi A. Short-term menatetrenone therapy increases gamma-carboxylation of osteocalcin with a moderate increase of bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a randomized prospective study. J Bone Miner Metab 2009; 27: 333-40.
44) Su S, He N, Men P, et al. The efficacy and safety of menatetrenone in the management of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2019; 30: 1175-86.
45) 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(45).
46) エーザイ株式会社. 骨粗鬆症治療用ビタミンK2剤：メナテトレノン製剤：グラケーカプセル15mg 添付文書第1版（2022年12月改訂）. https://www.info.pmda.go.jp/go/pdf/170033_3160002M2028_1_14
47) 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.
48) 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.
49）Purwosunu Y, Muharram, Rachman IA, et al. Vitamin K2 treatment for postmenopausal osteoporosis in Indonesia. J Obstet Gynaecol Res 2006; 32: 230-4.
50）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.
51）Kasukawa Y, Miyakoshi N, Ebina T, et al. Effects of risedronate alone or combined with vitamin K2 on serum undercarboxylated osteocalcin and osteocalcin levels in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab 2014; 32: 290-7.
52）Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, et al. Comparison of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared with treatment with risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03. J Bone Miner Metab 2017; 35: 385-95.
53）Al-Sari UA, Tobias J, Clark E. Health-related quality of life in older people with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2016; 27: 2891-900.
54）Fleisch H. Bisphosphonates in Bone Disease, Fourth Edition: From the Laboratory to the Patient. Academic Press; 2000.
55）Nakai K, Tobinai M, Hashimoto J, et al. The optimal oral dose selection of ibandronate in Japanese patients with osteoporosis based on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2016; 41: 139-47.
56）Thorsteinsson AL, Vestergaard P, Eiken P. External auditory canal and middle ear cholesteatoma and osteonecrosis in bisphosphonate-treated osteoporosis patients: a Danish national register-based cohort study and literature review. Osteoporos Int 2014; 25: 1937-44.
57）Asghar ZB, Godoy Caballero A, Pathirannehelage S, et al. Saving bones without risking brain-bisphosphonates and risk of stroke: matched case-control study. Osteoporos Int 2019; 30: 1845-54.
58）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.
59）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.
60）Lyritis GP, Tsakalakos N, Paspati I, et al. The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four-year study. Clin Rheumatol 1997; 16: 354-60.
61）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.
62）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.
63）Pouilles JM, Tremollieres 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.
64）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.
65）Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 323: 73-9.
66）Ishida Y, Kawai S. RETRACTED: Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. Am J Med 2004; 117: 549-55.
67）藤田拓男，井上哲郎，福地正行，他．骨粗鬆症に対するEHDP(Etidronate Disodium)の前期第２相試験．基礎と臨 1994; 28: 425-46.
68）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.
69）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.
70）Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 570-8.
71）Wang Y, Jia G, Song J, et al. Comparative Efficacy of Alendronate upon Vertebral Bone Mineral Density and Fracture Rates in East Asians Versus Non-East Asians with Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res 2018; 50: 738-46.
72）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.
73）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 Musculoskelet Disord 2005; 6: 39.
74）Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. Bone 2014; 58: 126-35.

75) González Macías J, Olmos Martínez JM. Aminobisphosphonates: Reconsideration 25 years after their approval for the treatment of osteoporosis. Med Clin (Barc) 2022; 159: 336-43.
76) Hagino H, Kishimoto H, Ohishi H, et al. Efficacy, tolerability and safety of once-monthly administration of 75 mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with a 2.5 mg once-daily dosage regimen. Bone 2014; 59: 44-52.
77) Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. Ⅲ. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 517-23.
78) Okazaki R, Muraoka R, Maehara M, et al. Factors associated with inadequate responses to risedronate in Japanese patients with osteoporosis. J Bone Miner Metab 2019; 37: 185-97.
79) Mawatari T, Muraoka R, Iwamoto Y. Relationship between baseline characteristics and response to risedronate treatment for osteoporosis: data from three Japanese phase Ⅲ trials. Osteoporos Int 2017; 28: 1279-86.
80) Hagino H, Yoshida S, Hashimoto J, et al. Increased bone mineral density with monthly intravenous ibandronate contributes to fracture risk reduction in patients with primary osteoporosis: three-year analysis of the MOVER study. Calcif Tissue Int 2014; 95: 557-63.
81) Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. Bone 2016; 89: 52-8.
82) Soen S, Umemura T, Ando T, et al. Efficacy on the risk of vertebral fracture with administration of once-weekly 17.5 mg risedronate in Japanese patients of established osteoporosis with prevalent vertebral fractures: a 156-week longitudinal observational study in daily practice. J Bone Miner Metab 2017; 35: 419-27.
83) Chen L, Wang G, Zheng F, et al. Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2015; 26: 2355-63.
84) 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.
85) Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 1623-30.
86) Nakatoh S. Effect of osteoporosis medication on changes in bone mineral density and bone turnover markers after 24-month administration of daily teriparatide: comparison among minodronate, raloxifene, and eldecalcitol. J Bone Miner Metab 2018; 36: 221-8.
87) Tanaka S, Yoshida A, Kono S, et al. Effectiveness of monotherapy and combined therapy with calcitonin and minodronic acid hydrate, a bisphosphonate, for early treatment in patients with new vertebral fractures: An open-label, randomized, parallel-group study. J Orthop Sci 2017; 22: 536-41.
88) Igase M, Kohara K, Tabara Y, et al. Change in arterial stiffness associated with monthly bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. Menopause 2014; 21: 962-6.
89) Yoshioka T, Okimoto N, Okamoto K, et al. A comparative study of the effects of daily minodronate and weekly alendronate on upper gastrointestinal symptoms, bone resorption, and back pain in postmenopausal osteoporosis patients. J Bone Miner Metab 2013; 31: 153-60.
90) Okazaki R, Hagino H, Ito M, et al. Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis. Osteoporos Int 2012; 23: 1737-45.
91) 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.
92) 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.
93) Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, et al. Number and severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral fractures in Japanese women with osteoporosis: results from the minodronate trial. J Bone Miner Metab 2013; 31: 544-50.
94) Uemura Y, Sone T, Tanaka S, et al. Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. Randomized head-to-head comparison of minodronic acid and raloxifene for fracture incidence in postmenopausal Japanese women: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-04. Curr Med Res Opin 2020; 36: 1847-59.
95) Sakai A, Ikeda S, Okimoto N, et al. Clinical efficacy and treatment persistence of monthly minodronate for osteoporotic patients unsatisfied with, and shifted from, daily or weekly bisphosphonates: the BP-MUSASHI study. Osteoporos Int 2014; 25: 2245-53.
96) Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, et al. Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab 2012; 30: 439-46.
97) 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.
98) Liu Q, Chen D, Ye Z, et al. Minodronate in the treatment of osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020; 99: e22542.
99) Nakano T, Yamamoto M, Hashimoto J, et al. Higher response with bone mineral density increase with

monthly injectable ibandronate 1 mg compared with oral risedronate in the MOVER study. J Bone Miner Metab 2016; 34: 678-84.
100) Nakamura T, Nakano T, Ito M, et al. MOVER Study Group. Clinical efficacy on fracture risk and safety of 0.5 mg or 1 mg/month intravenous ibandronate versus 2.5 mg/day oral risedronate in patients with primary osteoporosis. Calcif Tissue Int 2013; 93: 137-46.
101) Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, et al. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. Osteoporos Int 2014; 25: 2729-41.
102) Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19: 1241-9.
103) Ito M, Tobinai M, Yoshida S, et al. Effect of monthly intravenous ibandronate injections on vertebral or non-vertebral fracture risk in Japanese patients with high-risk osteoporosis in the MOVER study. J Bone Miner Metab 2017; 35: 58-64.
104) Miller PD, Recker RR, Harris S, et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. Osteoporos Int 2014; 25: 349-57.
105) Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Bone Mineral Density and Bone Turnover 10 Years After a Single 5 mg Dose or Two 5-Yearly Lower Doses of Zoledronate in Osteopenic Older Women: An Open-Label Extension of a Randomized Controlled Trial. J Bone Miner Res 2022; 37: 3-11.
106) Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; ZONE study). Osteoporos Int 2017; 28: 389-98.
107) Kong L, Zuo K, Ma L. Clinical effect of Zoledronic Acid in the treatment of Senile Osteoporosis. Pak J Med Sci 2020; 36: 1703-7.
108) Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-22.
109) Boonen S, Reginster JY, Kaufman JM, et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. N Engl J Med 2012; 367: 1714-23.
110) He B, Zhao JQ, Zhang MZ, et al. Zoledronic acid and fracture risk: a meta-analysis of 12 randomized controlled trials. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021; 25: 1564-73.
111) Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. N Engl J Med 2018; 379: 2407-16.
112) 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.
113) 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.
114) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999; 282: 637-45.
115) Iikuni N, Hamaya E, Nihojima S, et al. Safety and effectiveness profile of raloxifene in long-term, prospective, postmarketing surveillance. J Bone Miner Metab 2012; 30: 674-82.
116) Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Mulitple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. 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.
117) Abdelazim IA, Abdelrazak KM, Al-Kadi M, et al. Effect of raloxifene hydrochloride on bone mineral density and bone turnover in Kuwaiti postmenopausal women with osteoporosis. Arch Osteoporos 2014; 9: 189.
118) Ma HY, Chen S, Lu LL, et al. Raloxifene in the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women with End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Horm Metab Res 2021; 53: 730-7.
119) 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.
120) 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.
121) Cadarette SM, Katz JN, Brookhart MA, et al. Relative effectiveness of osteoporosis drugs for preventing nonvertebral fracture. Ann Intern Med 2008; 148: 637-46.
122) 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.
123) 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.
124) Komm BS, Chines AA. An update on selective estrogen receptor modulators for the prevention and treatment of osteoporosis. Maturitas 2012; 71: 221-6.
125) Taylor HS. Approaching the ideal selective estrogen receptor modulator for prevention and treatment of

postmenopausal osteoporosis. Formulary 2010; 45: 52-61
126） Ohta H, Solanki J. Incorporating bazedoxifene into the treatment paradigm for postmenopausal osteoporosis in Japan. Osteoporos Int 2015; 26: 849-63.
127） Komm BS, Kharode YP, Bodine PV, et al. Bazedoxifene acetate: a selective estrogen receptor modulator with improved selectivity. Endocrinology 2005; 146: 3999-4008.
128） 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.
129） de Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. Climacteric 2010; 13: 210-8.
130） Komm BS, Chines AA. Bazedoxifene: the evolving role of third-generation selective estrogen-receptor modulators in the management of postmenopausal osteoporosis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2012; 4: 21-34.
131） Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs. J Steroid Biochem Mol Biol 2014; 143: 207-22.
132） Masaki H, Imanishi Y, Naka H, et al. Bazedoxifene improves renal function and increases renal phosphate excretion in patients with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab 2020; 38: 405-11.
133） 大箭慎一，嶋大輔．バゼドキシフェン酢酸塩の特定使用成績調査：閉経後骨粗鬆症患者3,034例を対象とした安全性評価．日骨粗鬆症会誌 2019; 5: 51-62.
134） 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.
135） Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Bazedoxifene Study Group. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. Osteoporos Int 2012; 23: 351-63.
136） Palacios S, Silverman SL, de Villiers TJ, et al. Bazedoxifene Study Group. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: effects on bone density and fracture. Menopause 2015; 22: 806-13.
137） Ström O, Borgström F, Kleman M, et al. FRAX and its applications in health economics--cost-effectiveness and intervention thresholds using bazedoxifene in a Swedish setting as an example. Bone 2010; 47: 430-7.
138） Borgström F, Ström O, Kleman M, et al. Cost-effectiveness of bazedoxifene incorporating the FRAX® algorithm in a European perspective. Osteoporos Int 2011; 22: 955-65.
139） Hiligsmann M, Ben Sedrine W, Reginster JY. Cost-effectiveness of bazedoxifene compared with raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporotic women. J Bone Miner Res 2013; 28: 807-15.
140） 大箭慎一，嶋大輔．バゼドキシフェン酢酸塩の特定使用成績調査：閉経後骨粗鬆症患者3,034例を対象とした有効性評価．日骨粗鬆症会誌 2019; 5: 63-74.
141） Ota I, Ota Y, Ota K, et al. TRACP-5b/BAP Score After 3 Months of Treatment With Combined SERM/E2 Therapy Can Predict Changes in Lumbar Spine Bone Mineral Density After 1 Year of Treatment in Early Postmenopausal Osteopenia. JBMR Plus 2022; 6: e10690.
142） Kim K, Svedbom A, Luo X, et al. Comparative cost-effectiveness of bazedoxifene and raloxifene in the treatment of postmenopausal osteoporosis in Europe, using the FRAX algorithm. Osteoporos Int 2014; 25: 325-37.
143） Tanaka S, Yoshida A, Kono S, et al. Effectiveness of elcatonin for alleviating pain and inhibiting bone resorption in patients with osteoporotic vertebral fractures. J Bone Miner Metab 2017; 35: 544-53.
144） 藤田拓男，井上哲郎，折茂肇，他．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．医のあゆみ 1990; 152: 261-82.
145） Orimo H, Morii H, Inoue T, et al. Effect of elcatonin on involutional osteoporosis. J Bone Miner Metab 1996; 14: 73-8.
146） Rico H, Revilla M, Hernández 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.
147） 伊丹康人，井上哲郎，高橋栄明，他．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ー多施設二重盲検法による4:1用量比の群間比較．医のあゆみ 1982; 120: 1180-95.
148） Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of once weekly elcatonin in primary postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2019; 35: 447-54.
149） Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357: 905-16.
150） Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 1147-55.
151） Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. J Bone Miner Res 2005; 20: 1507-13.
152） Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. for the ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 316: 722-33.
153） 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.
154） 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.
155） Soen S, Fujiwara S, Takayanagi R, et al. Real-world effectiveness of daily teriparatide in Japanese patients with osteoporosis at high risk for fracture: final results from the 24-month Japan Fracture Observational Study (JFOS). Curr Med Res Opin 2017; 33: 2049-56.
156） 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.
157） Watts NB, Hattersley G, Fitzpatrick LA, et al. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2019; 30: 1187-94.
158） Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. Bone 2020; 130: 115081.
159） Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med 2023; 176: 182-95.
160） Silverman S, Langdahl BL, Fujiwara S, et al. Reduction of Hip and Other Fractures in Patients Receiving Teriparatide in Real-World Clinical Practice: Integrated Analysis of Four Prospective Observational Studies. Calcif Tissue Int 2019; 104: 193-200.
161） Chen CH, Elsalmawy AH, Ish-Shalom S, et al. The Effect of Teriparatide Treatment on the Risk of Fragility Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Results from the Asian and Latin America Fracture Observational Study (ALAFOS). Calcif Tissue Int 2022; 110: 74-86.
162） Borgström F, Ström O, Marin F, et al. Cost effectiveness of teriparatide and PTH(1-84) in the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Med Econ 2010; 13: 381-92.
163） Luo C, Qin SX, Wang QY, et al. Cost-effectiveness analysis of five drugs for treating postmenopausal women in the United States with osteoporosis and a very high fracture risk. J Endocrinol Invest 2023; 46: 367-79.
164） Mori T, Crandall CJ, Fujii T, et al. Cost-effectiveness of sequential daily teriparatide/weekly alendronate compared with alendronate monotherapy for older osteoporotic women with prior vertebral fracture in Japan. Arch Osteoporos 2021; 16: 72.
165） Hagino H, Tanaka K, Silverman S, et al. Cost effectiveness of romosozumab versus teriparatide for severe postmenopausal osteoporosis in Japan. Osteoporos Int 2021; 32: 2011-21.
166） Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3097-106.
167） Chiba K, Okazaki N, Kurogi A, et al. Randomized controlled trial of daily teriparatide, weekly high-dose teriparatide, or bisphosphonate in patients with postmenopausal osteoporosis: The TERABIT study. Bone 2022; 160: 116416.
168） Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, et al. Vertebral fracture risk after once-weekly teriparatide injections: follow-up study of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial. Curr Med Res Opin 2013; 29: 195-203.
169） Hagino H, Sugimoto T, Tanaka S, et al. A randomized, controlled trial of once-weekly teriparatide injection versus alendronate in patients at high risk of osteoporotic fracture: primary results of the Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05. Osteoporos Int 2021; 32: 2301-11.
170） Mori S, Hagino H, Sugimoto T, et al. Sequential therapy with once-weekly teriparatide injection followed by alendronate versus monotherapy with alendronate alone in patients at high risk of osteoporotic fracture: final results of the Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05. Osteoporos Int 2023; 34: 189-99.
171） Matsumoto T, Sone T, Soen S, et al. Abaloparatide Increases Lumbar Spine and Hip BMD in Japanese Patients With Osteoporosis: The Phase 3 ACTIVE-J Study. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: e4222-31.
172） 第一三共株式会社．プラリア皮下注 60mg シリンジ添付文書第6版（2023年11月改訂）．https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00061356.pdf
173） Block GA, Bone HG, Fang L, et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. J Bone Miner Res 2012; 27: 1471-9.
174） Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 972-80.
175） Adachi JD, Bone HG, Daizadeh NS, et al. Influence of subject discontinuation on long-term nonvertebral fracture rate in the denosumab FREEDOM Extension study. BMC Musculoskelet Disord 2017; 18: 174.
176） Popp AW, Varathan N, Buffat H, et al. Bone Mineral Density Changes After 1 Year of Denosumab Discontinuation in Postmenopausal Women with Long-Term Denosumab Treatment for Osteoporosis. Calcif Tissue Int 2018; 103: 50-4.
177） Ferrari S, Lewiecki EM, Butler PW, et al. Favorable skeletal benefit/risk of long-term denosumab therapy: A virtual-twin analysis of fractures prevented relative to

skeletal safety events observed. Bone 2020; 134: 115287.
178) Kumar S, Chang R, Reyes M, et al. Atypical femoral fracture in a bisphosphonate-naïve patient on denosumab for osteoporosis. Arch Osteoporos 2022; 17: 131.
179) Catton B, Surangiwala S, Towheed T. Is denosumab associated with an increased risk for infection in patients with low bone mineral density? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Rheum Dis 2021; 24: 869-79.
180) Samelson EJ, Miller PD, Christiansen C, et al. RANKL inhibition with denosumab does not influence 3-year progression of aortic calcification or incidence of adverse cardiovascular events in postmenopausal women with osteoporosis and high cardiovascular risk. J Bone Miner Res 2014; 29: 450-7.
181) Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study. J Bone Miner Res 2017; 32: 611-7.
182) Watts NB, Brown JP, Papapoulos S, et al. Safety Observations With 3 Years of Denosumab Exposure: Comparison Between Subjects Who Received Denosumab During the Randomized FREEDOM Trial and Subjects Who Crossed Over to Denosumab During the FREEDOM Extension. J Bone Miner Res 2017; 32: 1481-5.
183) Lyu H, Jundi B, Xu C, et al. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 1753-65.
184) Silverman SL, Siris E, Belazi D, et al. Persistence at 24 months with denosumab among postmenopausal women with osteoporosis: results of a prospective cohort study. Arch Osteoporos 2018; 13: 85.
185) Sone T, Kon N, Gaither KW, et al. Effects of 3-year denosumab treatment on hip structure in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis. Bone Rep 2017; 7: 164-71.
186) Sheedy KC, Camara MI, Camacho PM. Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis. Endocr Pract 2015; 21: 275-9.
187) Das P, Goenka S, Sharma RK. Effect of Subcutaneous Administration of Denosumab in Postmenopausal Osteoporosis. Eur J Mol Clin Med 2022; 9: 2529-36.
188) Wu J, Zhang Q, Yan G, et al. Denosumab compared to bisphosphonates to treat postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. J Orthop Surg Res 2018; 13: 194.
189) Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 4483-92.
190) Roux C, Hofbauer LC, Ho PR, et al. Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: efficacy and safety results from a randomized open-label study. Bone 2014; 58: 48-54.
191) Kocjan T, Rajic AS, Janez A, et al. Switching to Denosumab or Bisphosphonates After Completion of Teriparatide Treatment in Women With Severe Postmenopausal Osteoporosis. Endocr Pract 2021; 27: 941-7.
192) Cairoli E, Palmieri S, Goggi G, et al. Denosumab or oral bisphosphonates in primary osteoporosis: a "real-life" study. J Endocrinol Invest 2018; 41: 1005-13.
193) Kang T, Park SY, Lee SH, et al. Comparison of Denosumab and Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Bone Mineral Density (BMD) and Trabecular Bone Score (TBS). J Korean Med Sci 2022; 37: e68.
194) Augoulea A, Tsakonas E, Triantafyllopoulos I, et al. Comparative effects of denosumab or bisphosphonate treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal women. J Musculoskelet Neuronal Interact 2017; 17: 444-9.
195) Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A, et al. Denosumab versus zoledronic acid in patients previously treated with zoledronic acid. Osteoporos Int 2015; 26: 2521-7.
196) Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. J Bone Miner Res 2010; 25: 72-81.
197) Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. Obstet Gynecol 2013; 121: 1291-9.
198) Zebaze R, Libanati C, McClung MR, et al. Denosumab Reduces Cortical Porosity of the Proximal Femoral Shaft in Postmenopausal Women With Osteoporosis. J Bone Miner Res 2016; 31: 1827-34.
199) McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 2017; 28: 2967-73.
200) Okubo N, Matsui S, Matsumoto T, et al. Relationship Between Bone Mineral Density and Risk of Vertebral Fractures with Denosumab Treatment in Japanese Postmenopausal Women and Men with Osteoporosis. Calcif Tissue Int 2020; 107: 559-66.
201) Kendler DL, Chines A, Brandi ML, et al. The risk of subsequent osteoporotic fractures is decreased in subjects experiencing fracture while on denosumab: results from the FREEDOM and FREEDOM Extension studies. Osteoporos Int 2019; 30: 71-8.
202) Sugimoto T, Matsumoto T, Hosoi T, et al. Three-year denosumab treatment in postmenopausal Japanese women and men with osteoporosis: results from a 1-year open-label extension of the Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). Osteoporos Int 2015; 26: 765-74.
203) Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al. The effect of

8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. Osteoporos Int 2015; 26: 2773-83.
204） 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.
205） Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 2599-607.
206） Ferrari S, Adachi JD, Lippuner K, et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. Osteoporos Int 2015; 26: 2763-71.
207） Zullo AR, Lee Y, Lary C, et al. Comparative effectiveness of denosumab, teriparatide, and zoledronic acid among frail older adults: a retrospective cohort study. Osteoporos Int 2021; 32: 565-73.
208） von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2011; 41: 178-86.
209） Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3163-70.
210） Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res 2009; 24: 153-61.
211） 日本骨代謝学会，日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会．原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）．Osteoporo Jpn 2013; 21: 9-21.
212） Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2016; 375: 1532-43.
213） Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med 2017; 377: 1417-27.
214） Poutoglidou F, Samoladas E, Raikos N, et al. Efficacy and safety of anti-sclerostin antibodies in the treatment of osteoporosis: A meta-analysis and systematic review. J Clin Densitom 2022; 25: 401-15.
215） Stokar J, Szalat A. Cardiovascular Safety of Romosozumab vs PTH Analogues for Osteoporosis Treatment: A Propensity-Score-Matched Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab 2025; 110: e861-7.
216） Masuda S, Fukasawa T, Matsuda S, et al. Comparative effectiveness and cardiovascular safety of romosozumab versus teriparatide in patients with osteoporosis: a population-based cohort study. Osteoporos Int 2024; 35: 2165-74.
217） Mineta K, Nishisho T, Okada M, et al. Real-world safety and effectiveness of romosozumab following daily or weekly administration of teriparatide in primary and secondary osteoporosis. Bone 2025; 193: 117392.
218） Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase trial. Lancet 2017; 390: 1585-94.
219） Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3183-93.
220） Miyauchi A, Dinavahi RV, Crittenden DB, et al. Increased bone mineral density for 1 year of romosozumab, vs placebo, followed by 2 years of denosumab in the Japanese subgroup of the pivotal FRAME trial and extension. Arch Osteoporos 2019; 14: 59.
221） Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. Romosozumab FRAME Study: A Post Hoc Analysis of the Role of Regional Background Fracture Risk on Nonvertebral Fracture Outcome. J Bone Miner Res 2018; 33: 1407-16.
222） Cosman F, Lewiecki EM, Ebeling PR, et al. T-Score as an Indicator of Fracture Risk During Treatment With Romosozumab or Alendronate in the ARCH Trial. J Bone Miner Res 2020; 35: 1333-42.
223） Lau EMC, Dinavahi R, Woo YC, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in East Asian patients: a subanalysis of the phase III, randomized ARCH study. Osteoporos Int 2020; 31: 677-85.
224） Kendler DL, Bone HG, Massari F, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. Osteoporos Int 2019; 30: 2437-48.
225） Miyauchi A, Hamaya E, Yang W, et al. Romosozumab followed by denosumab in Japanese women with high fracture risk in the FRAME trial. J Bone Miner Metab 2021; 39: 278-88.
226） Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. J Bone Miner Res 2018; 33: 1219-26.
227） Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, et al. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. J Bone Miner Res 2019; 34: 419-28.
228） Ishibashi H, Crittenden DB, Miyauchi A, et al. Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: A phase 2 study. Bone 2017; 103: 209-15.

229） Baek KH, Chung YS, Koh JM, et al. Romosozumab in Postmenopausal Korean Women with Osteoporosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study. Endocrinol Metab (Seoul) 2021; 36: 60-9.
230） McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. J Bone Miner Res 2018; 33: 1397-406.
231） Padhi D, Allison M, Kivitz AJ, et al. Multiple doses of sclerostin antibody romosozumab in healthy men and postmenopausal women with low bone mass: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Pharmacol 2014; 54: 168-78.
232） Langdahl B, Hofbauer LC, Ferrari S, et al. Romosozumab efficacy and safety in European patients enrolled in the FRAME trial. Osteoporos Int 2022; 33: 2527-36.
233） McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. N Engl J Med 2014; 370: 412-20.
234） Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, et al. Efficacy and Safety of Romosozumab Among Postmenopausal Women With Osteoporosis and Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. J Bone Miner Res 2022; 37: 1437-45.
235） A Safety and Efficacy Study to Evaluate Romosozumab (AMG 785) in South Korean Women With Osteoporosis. ClinicalTrials.gov. NCT02791516. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02791516
236） Cosman F, Libanati C, Deignan C, et al. Romosozumab Followed by Antiresorptive Treatment Increases the Probability of Achieving Bone Mineral Density Treatment Goals. JBMR Plus 2021; 5: e10546.
237） Genant HK, Engelke K, Bolognese MA, et al. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. J Bone Miner Res 2017; 32: 181-7.
238） Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. Osteoporos Int 2022; 33: 1243-56.
239） Liu Y, Cao Y, Zhang S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Climacteric 2018; 21: 189-95.
240） Seeto AH, Tadrous M, Gebre AK, et al. Evidence for the cardiovascular effects of osteoporosis treatments in randomized trials of post-menopausal women: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. Bone 2023; 167: 116610.
241） Willems D, Javaid MK, Pinedo-Villanueva R, et al. Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses. Clin Ther 2022; 44: 81-97.
242） Qaseem A, Hicks LA, Etxeandia-Ikobaltzeta I, et al. Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. Ann Intern Med 2023; 176: 224-38.
243） Kaveh S, Hosseinifard H, Ghadimi N, et al. Efficacy and safety of Romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 2020; 39: 3261-76.
244） Hernandez AV, Pérez-López FR, Piscoya A, et al. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Maturitas 2019; 129: 12-22.
245） Tian A, Jia H, Zhu S, et al. Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. Orthop Surg 2021; 13: 1941-50.
246） Singh S, Dutta S, Khasbage S, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of Romosozumab in postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2022; 33: 1-12.
247） Huang W, Nagao M, Yonemoto N, et al. Evaluation of the efficacy and safety of romosozumab (evenity) for the treatment of osteoporotic vertebral compression fracture in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (CDM-J). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2023; 32: 671-84.
248） Bovijn J, Krebs K, Chen CY, et al. Evaluating the cardiovascular safety of sclerostin inhibition using evidence from meta-analysis of clinical trials and human genetics. Sci Transl Med 2020; 12: eaay6570.
249） Shoback D, Rosen CJ, Black DM, et al. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 587-94.
250） El Miedany Y, Paruk F, Kalla A, et al. Consensus evidence-based clinical practice guidelines for the diagnosis and treat-to-target management of osteoporosis in Africa: an initiative by the African Society of Bone Health and Metabolic Bone Diseases. Arch Osteoporos 2021; 16: 176.
251） Davis S, Simpson E, Hamilton J, et al. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2020; 24: 1-314.
252） McClung MR, Bolognese MA, Brown JP, et al. A single dose of zoledronate preserves bone mineral density for up to 2 years after a second course of romosozumab. Osteoporos Int 2020; 31: 2231-41.
253） Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, et al. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. Sci Rep 2021; 11: 11801.
254） Jeong C, Kim J, Lim Y, et al. Effect of Romosozumab on Trabecular Bone Score Compared to Anti-Resorptive

Agents in Postmenopausal Women with Osteoporosis. J Bone Metab 2021; 28: 317-23.
255） McCloskey EV, Johansson H, Harvey NC, et al. Romosozumab efficacy on fracture outcomes is greater in patients at high baseline fracture risk: a post hoc analysis of the first year of the frame study. Osteoporos Int 2021; 32: 1601-8.
256） Geusens P, Feldman R, Oates M, et al. Romosozumab reduces incidence of new vertebral fractures across severity grades among postmenopausal women with osteoporosis. Bone 2022; 154: 116209.
257） Geusens P, Oates M, Miyauchi A, et al. The Effect of 1 Year of Romosozumab on the Incidence of Clinical Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results From the FRAME Study. JBMR Plus 2019; 3: e10211.
258） Ding LL, Wen F, Wang H, et al. Osteoporosis drugs for prevention of clinical fracture in white postmenopausal women: a network meta-analysis of survival data. Osteoporos Int 2020; 31: 961-71.
259） Wei FL, Gao QY, Zhu KL, et al. Efficacy and safety of pharmacologic therapies for prevention of osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. Heliyon 2023; 9: e11880.
260） Albert SG, Wood E. Meta-Analysis of Clinical Fracture Risk Reduction of Antiosteoporosis Drugs: Direct and Indirect Comparisons and Meta-Regressions. Endocr Pract 2021; 27: 1082-92.
261） Wen F, Du H, Ding L, et al. Clinical efficacy and safety of drug interventions for primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: Network meta-analysis followed by factor and cluster analysis. PLoS One 2020; 15: e0234123.
262） Shen J, Ke Z, Dong S, et al. Pharmacological Therapies for Osteoporosis: A Bayesian Network Meta-Analysis. Med Sci Monit 2022; 28: e935491.
263） 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.
264） 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.
265） 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: S19-22.
266） 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.
267） 藤田拓男，吉川靖三，小野哲郎，他．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．医のあゆみ 1986; 138: 113-41.
268） Agnusdei D, 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.
269） Kovács AB. Efficacy of ipriflavone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Agents Actions 1994; 41: 86-7.
270） Agnusdei D, Adami S, Cervetti R, et al. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. Bone Miner 1992; 19 Suppl: S43-8.
271） Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al. Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1482-8.
272） 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: 659-65.
273） Marshall DH, Crilly RG, Nordin BE. Plasma androstenedione and oestrone levels in normal and osteoporotic postmenopausal women. Br Med J 1977; 2: 1177-9.
274） 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.
275） 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.
276） 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.
277） Nordin BE, Robertson A, Seamark RF, et al. The relation between calcium absorption, serum dehydroepiandrosterone, and vertebral mineral density in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 651-7.
278） Vermeulen A, Deslypere JP, Paridaens R. Steroid dynamics in the normal and carcinomatous mammary gland. J Steroid Biochem 1986; 25: 799-802.
279） 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.
280） Johansen JS, Hassager C, Pødenphant J, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis: is the anabolic steroid nandrolone decanoate a candidate? Bone Miner 1989; 6: 77-86.
281） Need AG, Nordin BE, Chatterton BE. Double-blind placebo-controlled trial of treatment of osteoporosis with the anabolic nandrolone decanoate. Osteoporos Int 1993; 3 Suppl: 218-22.
282） Lyritis GP, Androulakis C, Magiasis B, et al. Effect of nandrolone decanoate and 1-alpha-hydroxy-calciferol on patients with vertebral osteoporotic collapse. A double-blind clinical trial. Bone Miner 1994; 27: 209-

17.
283) Carmel AS, Shieh A, Bang H, et al. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥33 ng/ml. Osteoporos Int 2012; 23: 2479-87.
284) Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. Bone 2012; 51: 54-8.
285) Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al. A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group. 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.
286) 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.
287) Sakai A, Ito M, Tomomitsu T, et al. e-ADVANCED Study Group. Efficacy of combined treatment with alendronate (ALN) and eldecalcitol, a new active vitamin D analog, compared to that of concomitant ALN, vitamin D plus calcium treatment in Japanese patients with primary osteoporosis. Osteoporos Int 2015; 26: 1193-202.
288) Zhou M, Han S, Zhang W, et al. Efficacy and safety of vitamin K2 for postmenopausal women with osteoporosis at a long-term follow-up: meta-analysis and systematic review. J Bone Miner Metab 2022; 40: 763-72.
289) Lindsay R, Cosman F, Lobo RA, et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3076-81.
290) Johnell O, Scheele WH, Lu Y, et al. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 985-92.
291) Lou S, Lv H, Yin P, et al. Combination therapy with parathyroid hormone analogs and antiresorptive agents for osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2019; 30: 59-70.
292) Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. J Bone Miner Res 2005; 20: 1905-11.
293) Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003; 349: 1207-15.
294) Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2011; 26: 503-11.
295) Muschitz C, Kocijan R, Fahrleitner-Pammer A, et al. Antiresorptives overlapping ongoing teriparatide treatment result in additional increases in bone mineral density. J Bone Miner Res 2013; 28: 196-205.
296) Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1694-700.
297) Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet 2013; 382: 50-6.
298) Kendler D, Chines A, Clark P, et al. Bone Mineral Density After Transitioning From Denosumab to Alendronate. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: e255-64.
299) Ramchand SK, David NL, Lee H, et al. Efficacy of Zoledronic Acid in Maintaining Areal and Volumetric Bone Density After Combined Denosumab and Teriparatide Administration: DATA-HD Study Extension. J Bone Miner Res 2021; 36: 921-30.
300) Sølling AS, Harsløf T, Langdahl B. Treatment With Zoledronate Subsequent to Denosumab in Osteoporosis: A 2-Year Randomized Study. J Bone Miner Res 2021; 36: 1245-54.
301) Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. for the EUROFORS Investigators. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 852-60.
302) Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res 2004; 19: 745-51.
303) Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3785-93.
304) Geusens P, Marin F, Kendler DL, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. J Bone Miner Res 2018; 33: 783-94.
305) Bone HG, Cosman F, Miller PD, et al. ACTIVExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 2949-57.
306) Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, et al. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. J Bone Miner Res 2017; 32: 3-10.

307） Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD, et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1586-92.
308） Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, et al. Goal-directed osteoporosis treatment: ASBMR/BHOF task force position statement 2024. J Bone Miner Res 2024; 39: 1393-405.
309） Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, et al. for the IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. Osteoporos Int 2012; 23: 2769-74.
310） Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2022; 17: 58.
311） Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. for the IOF Epidemiology/Quality of Life Working Group. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. Osteoporos Int 2019; 30: 1733-43.
312） LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int 2022; 33: 2049-102.
313） 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.
314） 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.
315） Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and risk factors for the acute-phase response after zoledronic acid. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4380-7.
316） Wark JD, Bensen W, Recknor C, et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. Osteoporos Int 2012; 23: 503-12.
317） 日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク評価委員会．生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2019 年版．ライフサイエンス出版; 2019.
318） 岸本裕充，萩野浩，北川善政，他．薬剤関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2023．https://www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline_202307.pdf
319） 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.
320） Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2014; 29: 1-23.
321） Black DM, Geiger EJ, Eastell R, et al. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. N Engl J Med 2020; 383: 743-53.
322） 木村友厚，加藤義治，遠藤直人，他．日本整形外科学会骨粗鬆症委員会，日本骨折治療学会．非定型大腿骨骨折診療マニュアル．日整会誌 2015; 89: 959-73.
323） Fujita R, Endo T, Takahata M, et al. Real-world persistence of twice-weekly teriparatide and factors associated with the discontinuation in patients with osteoporosis. J Bone Miner Metab 2022; 40: 782-9.
324） Bhattacharyya S, Pal S, Chattopadhyay N. Abaloparatide, the second generation osteoanabolic drug: Molecular mechanisms underlying its advantages over the first-in-class teriparatide. Biochem Pharmacol 2019; 166: 185-91.
325） アムジェン株式会社，アステラス製薬株式会社．ヒト化抗スクレロスチンモノクローナル抗体製剤：ロモソズマブ（遺伝子組換え）注：イベニティ皮下注 105 mg シリンジ．添付文書第 2 版（2021 年 7 月改訂）．
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112292_3999449G1025_2_01
326） Inose H, Kato T, Tomizawa S, et al. Impact of romosozumab on serum calcium concentration and factors predicting the fluctuations in calcium concentration upon romosozumab administration: A multicenter retrospective study. Bone Rep 2022; 17: 101635.

第6章 続発性骨粗鬆症

A. 総　論

続発性骨粗鬆症における骨折リスク上昇のメカニズム

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。閉経後骨粗鬆症においては，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。FRAX®で規定されている続発性骨粗鬆症の原因疾患としては，1型糖尿病（インスリン依存性糖尿病），骨形成不全症，長期にわたり未治療であった甲状腺機能亢進症，性機能低下症あるいは早発閉経（40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。

続発性骨粗鬆症の病態は多彩であり，骨密度と骨質の影響もそれぞれの病態によって一律ではない。たとえば，原発性副甲状腺機能亢進症では，TBSの骨折リスクへの寄与度が相対的に高いため，骨質の関与が大きいと推測される[1]。また，グルココルチコイド治療，関節リウマチ，飲酒および喫煙は，骨密度とは独立して骨折リスクを上昇させるため，骨質低下への寄与度が高いと考えられる。

長期臥床などによる不動性骨粗鬆症も続発性骨粗鬆症の一つである[2]。臥床により骨吸収の亢進を認める一方で，骨形成は低下する場合が多く，臥床期間に応じて骨密度の低下が進行する。非荷重骨よりも荷重骨において骨密度低下が著しい。長期臥床を経て，運動が可能になると低下した骨密度は回復するものの，年余の期間を必要とすることも多い。また，必ずしも運動負荷によって骨密度の十分な回復が得られるとは限らない。

なお，原発性骨粗鬆症の病態に続発性骨粗鬆症の原因となる病態が合併することはまれではない。複数の病態が併存する場合は，骨折リスクは相加的に上昇すると考えられる。

続発性骨粗鬆症の管理における原則

続発性骨粗鬆症の管理における原則は，原疾患の治療と原因薬物の減量ないしは中止である。しかし，治癒あるいはコントロールが困難であったり，原因薬物の減量が困難なことも多く，そのような場合には併発症としての骨粗鬆症に対する骨折リスクに基づいた積極的治療が必要となる。グルココルチコイド治療，関節リウマチおよび1型・2型糖尿病においては，骨密度非依存性の骨折リスク上昇に関する根拠のあるデータが得られている。したがって，これら4つの要因は，骨折リスク上昇因子として治療方針の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においても，骨密度低下のみならず，TBSやHR-pQCTで評価される骨質の劣化が進行するという成績が集積されつつある。とりわけ，移植治療やがんに対するホルモン療法（性ホルモン低下療法）では開始早期から骨折リスクの上昇が認められ，原疾患の治療が密接に関わるため，関連する学術団体などから，骨密度低下が軽度な時期からの薬物療法介入が提案されている[3, 4]。

長期臥床においては，骨吸収亢進が骨密度低下の大きな要因であることから，骨吸収抑制薬による予防的介入に医学的な根拠はあるといえる[2]。

鑑別診断に必要な医療面接上の情報

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。抗痙攣薬や精神科疾患に関する薬物など，自発的に提供されるとは限らない情報もあるため，患者との信頼関係の構築が進むなかで，徐々に情報を追加していくことが大切である。酒類の摂取量は，純アルコール量（g）＝摂取量（mL）×アルコール度数（％）×0.008に換算する。

月経歴，骨折歴，消化器疾患や消化管の手術歴および体重歴（最低体重，最大体重およびその時期）は不可欠な情報である。40歳未満での閉経は早期閉経であり，性腺機能低下症として取り扱う。若年成人期の低体重は，最大骨量が少ないことを示唆する。脆弱性骨折の既往は，続発性に限らず

重症度の高い骨粗鬆症を示唆する。消化器疾患では，肝硬変や慢性膵炎あるいは吸収不良症候群が骨折リスクを高める[5]。胃切除術後にはビタミンDとカルシウムの吸収不全をきたしやすく，続発性骨粗鬆症および骨折のリスクが上がる[5]。造血幹細胞を含む臓器移植自体，およびそれに伴う免疫抑制薬（特にカルシニューリン阻害薬）やグルココルチコイドの使用は続発性骨粗鬆症の原因となる[6-9]。また，乳がん術後のアロマターゼ阻害薬の使用など，がんのホルモン療法は続発性骨粗鬆症の原因となる[3]。

薬剤情報に関しては，「お薬手帳」や「薬剤情報提供書」などの持参を求めて積極的に活用する。また，内服のみでなく注射（性腺刺激ホルモン放出ホルモン［gonadotropin releasing hormone: GnRH］アゴニスト，グルココルチコイドなど）や外用薬（エストロゲン貼付薬，グルココルチコイドの吸入または点鼻薬など）にも注意を払う。グルココルチコイドは非経口投与では骨折発生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，内因性副腎機能が著しく抑制されるほどの量を用いている場合もあるので注意する。

鑑別診断に必要な身体所見

内分泌疾患のうちクッシング症候群や甲状腺機能亢進症は，それぞれ特徴的な身体所見に注意する。しかしながら，高齢者では疾患特異的な身体所見が乏しいことが多く，患者からの訴えも少ないために見逃されやすい。骨粗鬆症が疑われ，心房細動や体重減少を伴う場合には，甲状腺機能の評価が必要である。また，身体徴候に乏しいサブクリニカルクッシング症候群と診断される患者は，骨密度が低く骨折リスクが高いことが報告されている[10-12]。本症は，コントロール不良（HbA1c＞8％）の２型糖尿病患者のなかに高率（5.5％）に潜んでいるという報告もあり[13]，注意が必要である。

やせの著しい患者では，神経性やせ症や吸収不良症候群の可能性を考慮する。

鑑別診断に必要な画像所見

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

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Ｘ線像で打ち抜き像の有無を確認する（多発性骨髄腫）。骨盤骨や大腿骨に認められる偽骨折線（Looser's zone）や胸郭の釣鐘様変形は骨軟化症を強く示唆する所見である。

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

MRI検査は骨腫瘍が疑われる場合に有用な検査法である。

鑑別診断に必要な血液・尿検査

一般的な検査に対応する続発性骨粗鬆症の原因については**表６-１**に示した。

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

内分泌疾患が骨粗鬆症の原因である頻度は，医療機関の種類によって大きく異なる。大学病院などの三次医療機関を紹介受診する骨粗鬆症患者は，続発性骨粗鬆症である可能性が高い。イタリアの大学病院に紹介された骨粗鬆症患者に対するスクリーニング検査によって診断されたサブクリニカルクッシング症候群の頻度は10.8％ときわめて高率であった[14]と報告されている。

高齢男性の性腺機能低下症の評価は，内分泌検査なしでは困難であり，海外では男性骨粗鬆症患者において血中テストステロンを測定することを推奨する論文もある[15]。しかしながら，わが国では男性骨粗鬆症を診療する医師の大半が整形外科医もしくは一般内科医であることを考慮すると，本症の評価を一律に求めることの妥当性は不明である。

移植後の骨折リスク上昇への対応

わが国における移植医療は，腎移植と造血幹細胞移植が中心であり，肝移植がそれに次ぐ。心臓，

表6-1　続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査と原疾患との対応

検査の種類		検査結果	原疾患
血液検査	血算	正球性貧血	多発性骨髄腫
		小球性低色素性貧血	吸収不良症候群，摂食障害など
		白血球増加	クッシング症候群，グルココルチコイド内服 （顆粒球増加・好酸球とリンパ球減少）
	生化学	高カルシウム血症	原発性副甲状腺機能亢進症
		低カルシウム血症	ビタミンD欠乏症
		低リン血症	骨軟化症，ビタミンD欠乏症
		高ALP血症	原発性副甲状腺機能亢進症，甲状腺機能亢進症，骨軟化症，骨パジェット病
		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
		高血糖	糖尿病，グルココルチコイド内服
	血清	CRP高値	関節リウマチおよびその他の慢性炎症性疾患
尿検査	一般尿検査	尿糖	糖尿病
		尿蛋白	多発性骨髄腫（患者によっては陰性）
	生化学	高カルシウム尿症	原発性副甲状腺機能亢進症など

ALP：アルカリホスファターゼ　CRP：C反応性タンパク質

肺や膵臓の移植件数はそれらよりも少ない。腎移植は末期腎不全および維持透析の時期を経て実施されることから，特有の骨病変がすでに存在するため，とりわけ骨折リスク上昇への対応が重要である[7]。移植前の維持透析期間，続発性副甲状腺機能亢進症の程度，糖尿病の併存，移植後のグルココルチコイドやその他の免疫抑制薬の投与などが骨折リスク上昇に影響する。また，腎移植後も数ヵ月から1年程度PTHや線維芽細胞増殖因子23（FGF23）の高値が持続することも多く，短期間にせよ大量のグルココルチコイドの使用と相まって，骨折リスクのさらなる上昇をもたらす。一方で，移植による腎機能の回復は，長期的には骨代謝障害の改善をもたらすことが期待される。

造血幹細胞移植後には，免疫抑制療法などの影響により急速に骨密度低下がもたらされる[6]。移植前の化学療法による性腺機能低下や移植後のグルココルチコイド使用あるいは移植片対宿主病（graft versus host disease: GVHD）[16]などが骨密度低下の危険因子とされている。そのため，移植後早期から骨折リスクの上昇が認められる。その他，心臓[8]や肝臓[9]などの移植においても免疫抑制療法などの影響により，移植後早期に骨密度低下や骨折リスク上昇が認められる。

移植後の骨折リスク上昇への対応については，移植前からの骨密度測定を含む骨折リスクの評価とカルシウムおよびビタミンDの十分な補充が望ましい。骨折抑制に関する治療介入の一般論としては，グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症と同様に，グルココルチコイド投与量の最少化と移植直後からの治療介入が望ましいとされている。骨粗鬆症治療薬としては，骨吸収抑制薬であるビスホスホネート薬あるいはデノスマブが用いられることが多い[17, 18]。腎移植後においては，内因性PTH低値による無形成骨や低リン血症による石灰化障害の場合には，骨吸収抑制薬ではなくテリパラチドの使用[19]や積極的な活性型ビタミンD_3薬投与が考慮される。造血幹細胞移植を受ける患者の多くは骨髄由来細胞の悪性疾患であり，テリパラチド投与を考慮する場合は，その禁忌事項に該当する可能性について注意が必要である。また，これまでのところ臨床的な問題は指摘されていないが，デノスマブは免疫系に影響を及ぼす可能性があることを考慮する[20]。

Q 続発性骨粗鬆症として考慮すべき基礎疾患や病態は

骨粗鬆症は高血圧症や糖尿病などと同様の慢性

表6-2　続発性骨粗鬆症の原因

内分泌性	副甲状腺機能亢進症，クッシング症候群，甲状腺機能亢進症，性腺機能不全など
栄養性	胃切除後，神経性やせ症，吸収不良症候群，ビタミンC欠乏症，ビタミンAまたはD過剰
薬　物	グルココルチコイド，抗痙攣薬，ワルファリン，性ホルモン低下療法治療薬，SSRI，メソトレキサート，ヘパリンなど
不動性	全身性（臥床安静，対麻痺，廃用性症候群，宇宙旅行），局所性（骨折後など）
先天性	骨形成不全症，マルファン症候群
その他	1型および2型糖尿病，関節リウマチ，アルコール多飲（依存症），慢性腎臓病（CKD），慢性閉塞性肺疾患（COPD）など

原発性骨粗鬆症と類似の骨代謝異常をもたらす原因は多彩である。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。

表6-3　骨粗鬆症類縁疾患

骨軟化症
低ホスファターゼ症
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

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みる場合には，これらの疾患も念頭に置くことが大切である。

的な代謝障害に基づくコモンディジーズである。とりわけ原発性骨粗鬆症は，多くの生活習慣病と同様に遺伝的素因と加齢に生活習慣が加わった複合的な多因子疾患である。一方で，骨粗鬆症の病態は骨吸収と骨形成の平衡状態の破綻による骨量減少（骨密度低下）と酸化ストレスの蓄積などによる骨質の劣化である。遺伝的素因，生活習慣，閉経および加齢以外に，このような病態を惹起する特定の原因が認められる場合を続発性骨粗鬆症と称する。翻って，続発性骨粗鬆症ではない骨粗鬆症が原発性骨粗鬆症であると定義するのは便宜的に有効であり，わが国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。

続発性骨粗鬆症をもたらす原因（**表6-2**）としては，副甲状腺機能亢進症[21-24]やクッシング症候群[10, 11]をはじめとする内分泌疾患（**第6章B. a.**），2型糖尿病[25, 26]に代表される生活習慣病やCKD，COPD[27-29]（**第6章B. b.**），関節リウマチ[30, 31]（**第6章B. c.**），およびグルココルチコイド[32]（**第6章C. a.**）やワルファリン[33]などの薬物（**第6章C. c.**）などがあり検討が大切である。栄養学的な視点からは，アルコール多飲者[34, 35]や胃切除後患者[36]あるいは神経性やせ症などに注意する。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[37-39]（**第6章C. b.**）の副作用として骨粗鬆症が注目されている。続発性骨粗鬆症は原発性と異なり性差に乏しく，男性でも問題となる。

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6-3**）。これらの骨粗鬆症類縁疾患の多くは，骨X線像を正しく読影することにより診断が可能である。

Q 骨密度以外の骨折危険因子は

骨密度以外の普遍的な骨折危険因子は，性，年齢，既存脆弱性骨折である。さらに，易転倒性も骨折危険因子となる。また，骨脆弱性には骨質の劣化が関与するとされている。そのため，臨床疫学的研究に基づいて，骨密度と独立して脆弱性骨折をもたらす多くの因子が同定されている。概念的には，骨密度以外の骨折危険因子の集積が骨質劣化をもたらすと考えられる。

エビデンスに基づいてコンセンサスの得られている骨折危険因子の代表は，FRAX®に取り上げられている項目である（**第2章E.** **表2-11** 参照）。骨折危険因子を診療で評価するには，FRAX®を利用するのが簡便である。そのほかに糖尿病[25]やCKD[27]，グルココルチコイド以外にもいくつかの薬物が骨密度とは独立した骨折危険因子であるとするエビデンスが集積しつつある（**第6章B，C.** 参照）。とりわけ2型糖尿病では，FRAX®に基づく骨折リスクは過小評価されることが報告されている[40]。

FRAX®に含まれない続発性骨粗鬆症の原因が，骨密度では評価しきれない骨折危険因子となるかどうかは個別の検証が必要である。

まとめ

骨粗鬆症の病態は骨吸収と骨形成の平衡状態の破綻による骨量減少（骨密度低下）と酸化ストレスの蓄積などによる骨質の劣化であり，このような病態を惹起する遺伝的素因，生活習慣，自然閉経および加齢以外の特定の原因が認められる場合に，それを続発性骨粗鬆症と称する。

続発性骨粗鬆症も原発性骨粗鬆症と同様に，骨密度の低下および骨質の劣化の両者によって骨折リスクの上昇がもたらされるが，両者の関与の度合いは原因ごとにさまざまである。特に骨質の劣化をもたらす原因としては，グルココルチコイド，飲酒，喫煙，関節リウマチ，糖尿病があげられる。その他の続発性骨粗鬆症では，骨密度に依存しない骨強度に対する影響が評価できていないものが多いため，骨折リスクに対する寄与度を定量的に評価することはできない。

続発性骨粗鬆症や骨粗鬆症類縁疾患の鑑別診断は，骨粗鬆症を正しく診断し，適切に治療を行ううえで不可欠である。鑑別の対象には重篤な疾患や早急な対応を必要とする疾患が含まれるため，必要な検査の感度や特異度の高低には必ずしもとらわれるべきではない。一方で，原発性骨粗鬆症と比べて，多くの続発性骨粗鬆症はその有病率がきわめて低いため，原因となりうる疾患の除外における費用対効果の検討が課題である。

骨粗鬆症を疑う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X線撮影，血算，生化学および一般検尿は実施することが望ましい。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る。続発性骨粗鬆症が疑われた場合は，その原因疾患に対応する専門医に紹介することが望ましい。

B. 疾患関連骨粗鬆症

a．内分泌性骨粗鬆症

骨折リスク上昇（骨粗鬆症）をきたす内分泌疾患

内分泌疾患は，その液性因子の異常が直接骨代謝に影響を与えるものが多く，続発性骨粗鬆症を引き起こす代表的疾患群である。続発性骨粗鬆症の原因となる内分泌疾患を**表6-4**に示す。なお，生活習慣病については別項に譲る。

原発性副甲状腺機能亢進症による骨折リスクとその管理

原発性副甲状腺機能亢進症は，PTHの過剰分泌により骨吸収が亢進し骨形成を上回るため，低骨密度となり骨折リスクが増大する。PTHによる骨吸収の亢進は，皮質骨，海綿骨の両者で認めるが，皮質骨での多孔性の増加も認められる。原発性副甲状腺機能亢進症の治療は手術による腫大腺の摘除で，手術後に骨密度は急速に回復する。原発性副甲状腺機能亢進症の取り扱いについては手術適応も含め国際的なガイドライン[41]が策定されており，年齢，高カルシウム（Ca）血症，腎尿路結石を含む腎障害，低骨密度や椎体骨折の既往歴などが手術適応の根拠とされている（**表6-5**）。

本ガイドラインでは非手術例での定期的なモニタリング指標についても提案されている。非手術例では，骨吸収抑制薬やCa感知受容体作動薬による治療を考慮する。骨吸収抑制薬のなかではビスホスホネート薬[42-46]と抗RANKL抗体薬[47,48]による治療が骨密度を回復させたとの報告があるが，これらの薬物の高Ca血症の是正に対する有効性は低い。その一方，Ca感知受容体作動薬は高Ca血症の是正には有効だが，骨密度回復効果は認めないと報告されている[49]。また，ビタミンD欠乏を認めることも多く，25水酸化ビタミンD値を評価したうえでの天然型ビタミンDの補充も推奨されている。

クッシング症候群による骨折リスク

内因性のグルココルチコイド過剰であるクッシング症候群は，骨折リスクが極めて高い。骨粗鬆症は22～57％の患者，骨折は11～76％の患者で認められると報告されている[50]。一般的に下垂体性のクッシング病に比べ，副腎性のクッシング症候群のほうが続発性骨粗鬆症は重症化しやすい[51,52]。下垂体性では，副腎皮質刺激ホルモン

表6-4　骨折リスクの上昇につながる主な内分泌疾患

原発性副甲状腺機能亢進症
原発性アルドステロン症
クッシング症候群
褐色細胞腫
甲状腺中毒症
甲状腺機能亢進症（バセドウ病など）
薬剤性甲状腺中毒症
性腺機能低下症
視床下部性（カルマン症候群など）
下垂体性（汎下垂体機能低下症，プロラクチノーマなど）
原発性（術後性含む）
染色体異常（ターナー症候群・クラインフェルター症候群など）
先端巨大症
1型糖尿病

表6-5　原発性副甲状腺機能亢進症の手術適応基準と非手術例のモニタリング指針（文献41より作成）

	手術適応基準	無症候性原発性副甲状腺機能亢進症 非手術例のモニタリング指針
血清Ca測定	施設基準値の上限＋1.0 mg/dL	年1回（25水酸化ビタミンD値とともに）
骨評価	A．DXA Tスコア＜－2.5 SD （腰椎，大腿骨頚部，橈骨遠位端） B．椎体骨折 （X線，CT，MRI，VFA）	DXA　1，2年ごと（3部位） 身長短縮・背部痛などがあれば，X線やVFAで椎体骨折検索 TBSも可能であれば参照
腎評価	A．eGFR＜60 mL/分 B．24時間尿中Ca：＞250 mg（女性），＞300 mg（男性） C．腎結石の証明（X線，超音波検査，CT）	年1回 eGFRもしくはクレアチニンクリアランス 腎結石が疑われれば，24時間尿での結石リスク評価やX線，超音波検査もしくはCTによる検査
年　齢	＜50歳	（－）

VFA：vertebral fracture assessment

（adrenocorticotropic hormone: ACTH）の分泌は過剰であり，副腎由来の性ステロイド産生は保たれるが，副腎性ではACTH分泌が抑制され，副腎由来の性ステロイドの分泌は低下することも重症化要因の一つと考えられる。

グルココルチコイド過剰分泌の骨代謝への影響は強く，サブクリニカルクッシング症候群でも骨折リスクが上昇しているとの報告もある[53]。同じく機能性副腎腫瘍である原発性アルドステロン症においても骨折リスクが上昇しているとの報告があり[54, 55]，原発性アルドステロン症は潜在性のコルチゾール分泌増加を合併することも多いため骨折リスク評価に注意が必要である。

甲状腺疾患による骨折リスク

甲状腺ホルモンは骨吸収優位の骨代謝回転亢進作用を有するため，甲状腺ホルモン作用の過剰（甲状腺中毒症）は，骨密度低下と骨折リスクの上昇をもたらす[56, 57]。甲状腺中毒症には，バセドウ病をはじめとした甲状腺機能亢進症とともに，甲状腺機能低下症患者などに対する過剰な甲状腺ホルモン補充によるものがある。バセドウ病に代表される顕在性の甲状腺機能亢進症に加え，潜在性甲状腺中毒症でも骨折リスクが上昇することが報告されている。10,946例，中央値21年間の追跡調査で，潜在性甲状腺中毒症患者での骨折リスクは1.34倍（95％ CI：1.09～1.65）であった[58]。

23万例を対象としたデンマークの検討では[59]，甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone: TSH）の低下は基準範囲内を含めて，大腿骨および主要骨粗鬆症性骨折のリスクと関連すること，さらにTSH低下の持続が大腿骨近位部骨折と関連することが報告されている（TSH基準範囲以下が6ヵ月持続するごとに大腿骨近位部骨折リスクが1.07倍になる）。

米国の症例対照研究では，65歳以上の女性において，TSH低値は大腿骨近位部骨折のリスクを3.6倍，椎体骨折のリスクを4.5倍にすること，TSH値で補正しても甲状腺機能亢進症の既往は大腿骨近位部骨折のリスクを2.2倍にするが，TSH値の低下を伴わない甲状腺ホルモン補充は骨折の危険因子にならないことが報告されている[60]。

その他の内分泌疾患による骨折リスク

1）性腺機能低下症

原発性骨粗鬆症の主要原因が性ホルモン作用低下であるのと同様に，疾患としての性腺機能低下症も骨折リスク増大をもたらす。性腺機能低下症の原因は先天性（染色体異常など），視床下部性，下垂体性，性腺性，薬物性（性腺刺激ホルモン放出ホルモン［GnRH］受容体作動薬，アロマターゼ阻害薬など）など多岐にわたるが，いずれにおいても骨折リスクは増大する。薬物性の骨折リスクについての詳細は他項に譲る。

2）1型糖尿病

比較的若年時からインスリン分泌の著明な分泌低下を伴う1型糖尿病患者では，生活習慣病であ

る2型糖尿病以上に骨折リスクが増大し，大腿骨近位部骨折の相対リスクは1型糖尿病で6.6倍（95％CI：3.25～14.78），2型糖尿病で1.38倍（95％CI：1.25～1.53）との報告[25]があり，またこの骨折リスクは比較的若年成人でも上昇すると報告されている[61]。

Q 内分泌性骨粗鬆症のスクリーニングはどのように行うか

クッシング症候群のような特徴的な症状・徴候を示す疾患のほか，若年性骨折や男性骨粗鬆症は続発性骨粗鬆症の可能性が閉経後骨粗鬆症と比較して高いと考えられる。なお，近年骨密度とともに臨床の現場で採用が広まりつつあるTBSによる評価が，内分泌性骨粗鬆症の骨折リスク評価に有用であるとの報告もされていることを付記する[62]。

下記に代表的疾患を疑う場合のスクリーニング検査について記載する。

① 原発性副甲状腺機能亢進症

血清Ca濃度とPTH濃度のアンバランスが生じるので，血清Caとともにインタクト PTHをまず測定する。

② クッシング症候群

二次性肥満（特に中心性肥満）や高血圧，糖尿病などのグルココルチコイド過剰で誘発される症状・徴候を示す場合は積極的スクリーニングの対象となる。下垂体性のクッシング病ではACTH値とコルチゾール値の上昇，副腎性クッシング症候群ではACTH値の抑制とコルチゾール高値を認める。

③ 甲状腺中毒症

バセドウ病の頻度が高いが，甲状腺ホルモン薬の投与や慢性甲状腺炎によっても生じる。バセドウ病では，甲状腺腫，頻脈，手指振戦，眼球突出などの症状を示すことが多く，TSHの低下と遊離T3・遊離T4の上昇を認める。

b. 生活習慣病関連骨粗鬆症

（1）2型糖尿病

糖尿病の罹病期間，重症度の骨折リスクへの影響

他の糖尿病合併症と同様に，罹病期間が長いほど骨折リスクも上昇する。観察研究において，非糖尿病に比較して糖尿病罹病期間が10年以上で主要骨粗鬆症性骨折リスクが1.34倍，大腿骨近位部骨折リスクが1.94倍に上昇すると報告されている[63]。その他の観察研究でも非糖尿病に比較して罹病期間5年未満，5～11年，12年以上の糖尿病患者でそれぞれ1.7倍，1.8倍，3.1倍と大腿骨近位部骨折リスクが上昇すると報告されている[64]。

メタ解析では非糖尿病と比較して罹病期間5年未満でも1.22倍，5年以上になると1.55倍に大腿骨近位部骨折リスクが上昇し，さらに10年未満では1.30倍，10年以上になると2.42倍に上昇することが示されている[65]。観察研究では，HbA1c 7.5％未満の糖尿病は非糖尿病と同等の骨折発生率であったのに対し，HbA1c 7.5％以上では1.62倍骨折リスクが高いと報告されている[66]。

65歳以上の糖尿病を対象とした観察研究では，HbA1c 6.5～6.9％の患者で最も骨折リスクが低く，それ以下でも以上でも骨折リスクの上昇傾向があることが示されている[67]。重症低血糖を起こした患者は，その後の大腿骨近位部骨折のリスクが1.71倍に上昇するとの報告がある[68]。したがって，罹病期間が長く，血糖コントロール不良で，インスリンのような低血糖リスクのある治療を行う患者では骨折リスクが高いと考えられる。

糖尿病における骨脆弱性の機序と評価

糖尿病では骨密度とは独立して骨折リスクは高い。メタ解析では，糖尿病患者の大腿骨近位部骨密度Zスコアは＋0.27であり，Zスコアから算

出する大腿骨近位部骨折リスクは0.77倍に低下すると予想される。しかし，実際には糖尿病では非糖尿病に比較して大腿骨近位部骨折リスクが1.4倍に上昇していた[25]。日本人糖尿病患者における解析でも，X線で評価した既存形態椎体骨折は非糖尿病と比較して，男性で4.7倍，女性で1.9倍に上昇しており，さらに骨密度は糖尿病で有意に高く，骨密度で補正しても既存椎体骨折のリスクは高いことが示された[69]。したがって，糖尿病による骨脆弱性には骨質劣化が関連すると考えられ，骨密度測定のみでは骨折リスクを過小評価する可能性がある。

糖尿病による骨質劣化の病態には，材質特性，構造特性，骨リモデリング障害が関与する。糖尿病では高血糖，酸化ストレスの増大により骨組織でAGEs形成が促進され，材質の劣化により骨質が低下する可能性がある。糖尿病モデルラットにおいて骨組織中に非生理的AGEs架橋（ペントシジン架橋）が増加し，骨密度が保たれているにもかかわらず骨強度が低下していた[70]。HR-pQCTやTBSを用いた検討により，糖尿病では構造特性の異常がある可能性が示されている[71,72]。糖尿病では非糖尿病に比較して骨代謝回転が低下しており[73]，特に骨形成優位な低下が認められる。糖尿病にみられるリモデリング障害，骨形成低下は，材質の劣化した骨の蓄積を助長し，骨微細構造の異常にも関与すると考えられる。

糖尿病における骨代謝マーカーの有用性

糖尿病では骨質劣化に伴う骨脆弱性が惹起されることから，骨代謝マーカーや骨マトリックス（基質）関連マーカーが骨折リスク評価に有用な可能性がある。メタ解析では，糖尿病では非糖尿病と比較して骨形成マーカー（オステオカルシン，P1NP），骨吸収マーカー（CTX）が有意に低く，低骨代謝の状態にある[73]。

一方，骨芽細胞の初期分化マーカーである骨型アルカリホスファターゼ（BAP）は上昇しており[74]，日本人を対象とした横断研究によりオステオカルシン/BAP比の低下が既存椎体骨折リスクの上昇と関連することが報告されている[75]。糖尿病の治療介入によりBAPは低下し，オステオカルシンとオステオカルシン/BAP比が上昇することから[76]，糖尿病による骨質劣化の指標となる可能性がある。

骨質を反映するとされる骨マトリックス関連マーカーとしてペントシジンやホモシステインなどの有用性が報告されている。しかしながら，いずれのマーカーにおいても現時点では骨折発生の予測因子になるかどうかのエビデンスは十分でなく，カットオフ値も明確ではない。

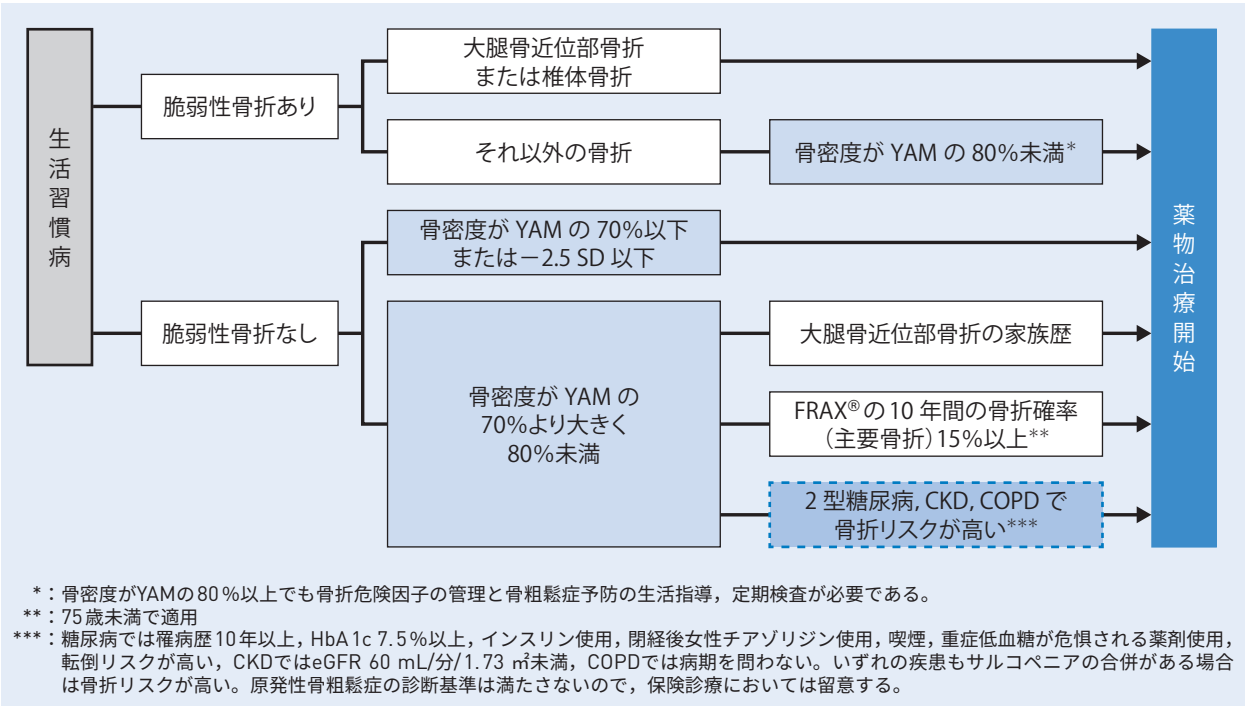
Q 糖尿病合併骨粗鬆症の治療はどのように行うのか

一般臨床において糖尿病による骨折リスクを評価するツールはまだなく，患者個々の臨床的特徴に基づいて骨折リスクの高い患者を抽出し，積極的に骨粗鬆症治療薬開始を考慮する必要がある。糖尿病の有無にかかわらず，原発性骨粗鬆症の治療開始基準に該当すれば薬物治療の適応となる。一方，骨密度の値により治療開始に至らないケースでも，骨質劣化により骨折リスクが高い可能性を念頭に置く必要がある。具体的には，骨折リスクに関連する因子の管理と骨粗鬆症予防の生活指導を行いながら，骨折の有無の評価と骨密度測定などで定期検査を行う。

IOFのワーキンググループから糖尿病における骨脆弱性に対するマネージメントの試案があり[77]，骨折既往例で速やかな治療介入が提言されているが，Tスコアは−2.5ではなく−2.0から薬物治療開始が推奨されている。糖尿病ではFRAX®の骨折予測能の感度が悪いことを鑑みて，FRAX®を使用する際には年齢を10歳プラスする，骨密度を0.5差し引くなどの工夫が提案されている。

わが国では，糖尿病を含む生活習慣病では，骨折の既往がなくYAMが70％より大きく80％未満である場合に，糖尿病があれば骨折リスクを評価し，薬物治療開始の適応を判断する考え方がある（**図6-1**）[78]。骨折危険因子（罹病期間10年以上，HbA1c 7.5％以上，インスリン使用，閉経後女性チアゾリジン使用，喫煙，重症低血糖が危惧される薬物使用，転倒リスクが高い，サルコペニア）を入念に評価し，治療開始を検討する。さらに骨折リスクが重積している場合にはより前向きに治療を検討することが重要である。

これまでに糖尿病患者を対象とした骨粗鬆症治療薬の効果を検討した報告はない。しかし，いくつかの骨粗鬆症治療介入のサブ解析では，糖尿病患者であっても非糖尿病と同等の効果が示されて



*：骨密度がYAMの80％以上でも骨折危険因子の管理と骨粗鬆症予防の生活指導，定期検査が必要である。
**：75歳未満で適用
***：糖尿病では罹病歴10年以上，HbA1c 7.5％以上，インスリン使用，閉経後女性チアゾリジン使用，喫煙，重症低血糖が危惧される薬剤使用，転倒リスクが高い，CKDではeGFR 60 mL/分/1.73 ㎡未満，COPDでは病期を問わない。いずれの疾患もサルコペニアの合併がある場合は骨折リスクが高い。原発性骨粗鬆症の診断基準は満たさないので，保険診療においては留意する。

図6-1　生活習慣病の骨折リスクに対する薬物治療開始基準（試案）（文献78より引用）

おり[79, 80]，現時点では糖尿病の有無により治療薬の選択をするまでのエビデンスはない。

Q 2型糖尿病で骨折リスクは高まっているか

糖尿病では非糖尿病と比較して大腿骨近位部骨折のリスクが約1.4～1.8倍高いことが明らかになっている[25, 26, 66, 81, 82]。椎体骨折においては，臨床骨折，X線評価による既存骨折ともにリスクが約1.2～2倍に上昇すると報告されている[82, 83]。わが国の研究では，既存骨折のリスクは男性で4.7倍，女性で1.9倍と上昇していることが報告されている[69]。その他の部位別骨折リスクの報告は少ないが，上腕骨近位部骨折のリスクが約1.6～1.9倍[81, 82, 84]，足関節骨折が約1.3～2.6倍に上昇するとの報告がある[80, 82, 83]。前腕骨折には有意なリスク上昇はなく，むしろリスクは低いという報告もある[85]。

（2）慢性腎臓病（CKD）

CKDにおける骨脆弱性の機序と評価

骨粗鬆症とCKDの併発

日本人のCKD罹患率は50歳代で10％以下であるのに対して，60歳代で15～20％，70歳代で30％程度，80歳代で45％程度へと，骨粗鬆症罹患率と同様に加齢とともに上昇する[86]。腎機能の指標であるeGFRは血清クレアチニン（creatinine: Cre）に基づいたeGFRcreで算出されるが，骨折罹患の高齢骨粗鬆症女性では筋量低下により見かけ上の血清Cre低下が起こるため，eGFRcreが上昇することでCKD罹患率が過小評価されるので注意が必要である[87]。したがって，サルコペニア／低栄養のみられる高齢女性では，疑わしき場合には血清シスタチンCに基づくeGFRcysを腎機能の指標として再測定する必要がある。

『生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年版』では，CKDを骨密度とは独立した骨折危険因子と述べている[78]。CKDで骨折率が上昇する原因は多岐にわたり，①二次性副甲状腺機能亢進症，②無形成骨症，③ビタミンD欠乏症，④低カルシウム（Ca）血症・高リン血症，⑤骨形態の変化，⑥転倒リスクの上昇，⑦CKDに伴う栄養障害，⑧酸化ストレスの増大などの関与があげられる。二次性副甲状腺機能亢進症[88]に伴う，特に皮質骨で顕著な骨吸収亢進や皮質骨の多孔化，骨質劣化はeGFR＜60 mL/分のCKDステージ3で起こり，生命予後に関与する大腿骨近位部骨折リスクとなる。脆弱性骨折の古典的因子を調整した後でも，シスタチンCが1 SD上昇するたびに女性の大腿骨近位部骨折のリスクが16％ずつ上昇する[89]。

CKDにおける骨代謝マーカーの選択と有用性

CKDに伴って二次性副甲状腺機能亢進症が生じる。しかし，骨でのPTH反応性は個人差・人種差に加え，閉経後女性＞閉経前女性＞男性の順に反応性が低下[90]することから，骨代謝の評価には血清PTHよりも骨代謝状態を直接反映する骨代謝マーカー測定が有用となる。骨代謝マーカーのうち，腎機能低下により影響を受けず基準値の変化しないマーカーは，骨形成マーカーではBAP，Intact P1NPが，骨吸収マーカーではTRACP-5bがあげられる（**表6-6**）[91, 92]。これら腎機能の影響を受けないマーカーは，健常人の基準値を適用可能で，加齢による腎機能低下を考慮する必要はなく，そのままの値で骨代謝回転を評価可能となる。

一方，尿排泄性の血清骨代謝マーカーでは，腎機能低下によって骨代謝回転とは独立した見かけ上の上昇を示すため，過剰評価の危険性がある[93]。最近頻用されているtotal P1NPは腎排泄性があり，腎機能低下で見かけ上の上昇がみられることに留意する必要がある。すなわち高齢骨粗鬆症患者や長期にわたるフォローの場合，これらマーカーは腎機能低下の影響を受け上昇するため，これら数値を目標に治療を行うと骨代謝回転の過剰抑制の危険性がある。

Q CKDで骨折リスクはどれだけ高くなっているか

CKDで骨折率が上昇する原因は多岐にわたり，①二次性副甲状腺機能亢進症，②無形成骨症，③ビタミンD欠乏症，④低Ca血症・高リン血症，⑤骨形態の変化，⑥転倒リスクの上昇，⑦CKDに伴う栄養障害，⑧酸化ストレスの増大などがあげられる。その内，主たる骨量喪失機序はPTH上昇に伴う皮質骨骨量の喪失であり，大腿骨近位部骨折リスクが上昇する[78]。CKD罹患での大腿骨近位部骨折リスク上昇は5.2％と報告されている[29]。二次性副甲状腺機能亢進症はeGFR＜60 mL/分のCKDステージ3で起こる。脆弱性骨折の古典的因子を調整した後でも，シスタチンCが1 SD上昇するたびに女性の大腿骨近位部骨折のリスクが16％ずつ上昇する[89]。さらに，大腿骨近位部もしくは椎体骨折を有する女性の症例対照研究で，転子骨折のリスクが，eGFR 45 mL/分以下，45～59 mL/分でそれぞれ有意に5倍，3.5倍上昇していたことが見いだされている[94]。高齢男女の横

表6-6　骨代謝マーカーに対する腎機能の影響

骨代謝マーカーの種類	腎機能低下の影響
骨形成マーカー	
総アルカリホスファターゼ（ALP）活性	−
骨型アルカリホスファターゼ（BAP）	−
オステオカルシン（OC）	＋
インタクトⅠ型プロコラーゲン-N-プロペプチド（Intact P1NP）	−
トータルⅠ型プロコラーゲン-N-プロペプチド（total P1NP）	＋
骨吸収マーカー	
酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b（TRACP-5b）	−
デオキシピリジノリン（DPD）	＋
Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）	＋
Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）	＋

断研究で，eGFR 65 mL/分以下では，大腿骨近位部，椎体，前腕骨折のいずれものリスクが上昇していることが報告されている[95]。日本人の透析患者の大腿骨近位部骨折発生率における一般人との比較では，透析患者は40歳未満で150倍，40歳代で71倍，50歳代で18倍，60歳代で16倍，70歳代で6倍，80歳代で3倍，90歳以上で2倍高かったとの報告がある[96]。

CKDにおける骨粗鬆症治療薬の選択と注意点（表6-7）

以上から，CKD併発での骨粗鬆症治療薬としては海綿骨のみならず，皮質骨骨折を予防可能な薬物が第一選択薬となる。2017年に発表されたKDIGO CKD-MBDガイドライン[97]では，CKD患者でもDXAで測定した骨密度の低下やその高い低下率が骨折の予測因子となることが明記され，ビスホスホネート薬，テリパラチド，ラロキシフェン，デノスマブの有用性を，また，新規薬物として骨形成促進薬であるロモソズマブの有用性が血液透析患者で報告されている[98]。

ビスホスホネート薬のうち，リセドロネートは腎機能低下が進行すると禁忌となるので注意が必要である。

腎機能低下患者では血清リンの上昇が一般的であり，活性型ビタミンD_3薬投与にて血清Ca上昇による腎機能低下や，Ca×リン積上昇に伴う無形成骨／血管石灰化を起こさないように慎重投与を要する。CKD患者では尿中Ca排泄増加なしに血清Ca上昇をきたすため注意を要する。

SERMはCKD患者での血中半減期の延長が報告され，慎重投与となっている。ただし，骨代謝回転を閉経後から閉経前の状態に戻す薬物と考えられ，骨代謝回転の過剰抑制の問題はビスホスホネート薬より少ないと考えられる。

デノスマブは腎機能低下患者で血清Ca低下が急激・過大に起こりやすい。これは血清Ca低下に伴うPTH上昇による腎臓でのCa再吸収が障害されているためである[99]。

ロモソズマブの骨密度上昇効果が最も強いが，CKDに好発する心血管疾患リスクを考慮してその適応を決めることが重要となる。

維持透析患者における骨代謝異常の評価とマネジメント

前述したように2017年のKDIGO CKD-MBD

表6-7　骨粗鬆症治療薬のCKD患者への投与上の注意（文献78より引用改変）

薬　物		保存期腎不全		透析（CKD-5D）
		GFR ≧35 mL/分/1.73 m²	GFR ＜35 mL/分/1.73 m²	
アルファカルシドール，カルシトリオール		病態に応じ使用量を変更		
エルデカルシトール		血清カルシウム濃度上昇に特に注意		
SERM（ラロキシフェン，バセドキシフェン）		慎重投与		
ビスホスホネート薬	アレンドロネート	慎重投与		
	リセドロネート	慎重投与	禁忌（CCr＜30 mL/分）	禁忌
	ミノドロン酸	慎重投与		
	エチドロネート	使用回避		
	イバンドロネート	慎重投与		
	ゾレドロン酸	慎重投与	禁忌（CCr＜35 mL/分）	禁忌
エルカトニン		通常投与量可能		
デノスマブ		慎重投与（重度の腎機能障害患者は低カルシウム血症を起こすおそれがある）		
テリパラチド，アバロパラチド		慎重投与		
ロモソズマブ		慎重投与 （重度の腎機能障害患者・透析を受けている患者は低カルシウム血症が発現しやすい）		

CCr：クレアチニンクリアランス

ガイドライン[97]で，維持透析患者でも骨折リスクの評価指標として，一般骨粗鬆症患者と同様，DXAで測定した骨密度および低下率が有用であることが示された。ただし，透析患者であってもこれら指標による骨粗鬆症治療は正当化されたが，透析患者の骨折リスクを正確に評価することは困難であり，現時点で透析患者に対して骨折率低下のエビデンスを有する薬物はない。

透析患者では腹部大動脈の石灰化が好発するため，そのような患者では大腿骨近位部の骨密度のみが有用となる。また，腎機能に影響を受けない骨代謝マーカーはそのまま健常人の基準値を用いて骨代謝回転を評価可能であることより，これらを組み合わせて薬物の使用を含めて治療戦略を組み立てる必要がある。維持透析患者では骨代謝回転亢進の主因となるPTH過剰を抑制するため，副甲状腺に直接作用してPTH合成・分泌を抑制するCa感知受容体作動薬を投与したうえで骨粗鬆症治療薬を投与することが前提となる。また，CKD患者はサルコペニアやフレイル，糖尿病合併などの低血糖に伴う転倒リスクが高いと考えられるため，これらに対する総合的な治療が望まれる。

Q CKD合併骨粗鬆症の治療方針に影響を及ぼす因子は

CKD合併骨粗鬆症患者では低栄養，サルコペニア，糖尿病合併による低血糖などで転倒リスクが増大していることが多い。したがって骨粗鬆症治療薬の早期導入に加えて，転倒リスクを軽減させる運動療法・栄養支持療法などトータルケアの重要性が増す。

(3)慢性閉塞性肺疾患(COPD)

COPDにおける骨脆弱性の評価

COPDは，タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり，呼吸機能検査で気流閉塞を示す[100]。COPDは肺の炎症性疾患であるが，全身性炎症に関連して骨粗鬆症のみならず栄養障害，サルコペニア，不安・抑うつ，消化性潰瘍や胃食道逆流症(GERD)，糖代謝異常，心血管疾患などさまざまな疾患を合併する。これらの併存疾患はCOPDの予後にも大きな影響を及ぼす[101-103]。COPDと骨粗鬆症との関係は双方向的である。たとえば，1つの椎体骨折は肺活量を9%低下させる[104]。また，大腿骨近位部骨折の患者には高率にCOPDを合併しており，COPDが重症であるほど1年後の生命予後が不良となることが報告されている[105]。

COPDにおける骨粗鬆症の有病率やリスクは基準や対象によりばらつきが大きい[106, 107]。最新のメタ解析では有病率が38%（95% CI：34～43），ORがコントロールの2.83倍(95% CI:2.00～4.03)と報告されている[108]。これは骨密度に基づく診断基準[109]によるもので，骨質劣化に伴う骨脆弱性により骨折リスクはさらに高まっている[110-113]。

表6-8　COPDにおける骨粗鬆症の危険因子

一般的危険因子	COPD特異的危険因子
高齢	全身性炎症
喫煙	呼吸機能低下
やせ	グルココルチコイド使用
活動低下	ビタミンD欠乏

実際，COPD男性患者の骨折に，骨密度と独立してTBSが関与していることが国内の検討で示されている[114]。組織学的にもCOPD女性の骨生検により骨形成低下，海綿骨梁連結性の低下，皮質骨厚の減少，皮質多孔性の増加などが示されている[115]。COPDにおいては炎症，栄養障害などに基づき呼吸機能障害とともに進行する体重減少，サルコペニア，骨密度低下に加えて，比較的初期から進行する骨質劣化が相まって骨脆弱性が高まるものと考えられる[112]。COPDにおける骨粗鬆症の臨床的危険因子として，さまざまな一般的危険因子，あるいはCOPD特異的な危険因子が知られている（**表6-8**）[107, 108, 116]。

COPDにおけるビタミンD欠乏

ビタミンD充足状態は25-水酸化ビタミンD(25[OH]D)濃度で表され，20 ng/mL未満が欠乏と定義されている。ビタミンD欠乏は骨密度低下，骨折リスクの上昇，骨粗鬆症治療に対する反応性の低下などをもたらす[117]。COPDにおいてはコントロールに比して有意に血中25(OH)D濃度が低く，呼吸機能障害の進行に伴いビタミンD欠乏の頻度が増加することがメタ解析で示されている[118]。COPDによる血中25(OH)D濃度低下の機序は不明だが，皮膚老化，炎症，喫煙などが想定されている。天然型ビタミンD補充後の血中25(OH)Dの上昇幅がCOPD患者では少ないことが報告されており，ビタミンD代謝の異常も示唆される[119]。ビタミンD欠乏はCOPD患者の急性増悪や生命予後と関連しており，COPDの発症自体に関わる可能性も示唆されている[120-123]。COPDにおいてもビタミンD充足状態は骨密度を規定する因子となる[114, 124, 125]。ビタミンD補充はCOPD患者の急性増悪や予後に加えて骨密度低下，骨折リスクやサルコペニアを改善する可能性もあるが，介入のエビデンスは乏しく，今後の検討課題である[126]。

Q COPDで骨折リスクはどれだけ高くなっているか

COPDにおける椎体の形態骨折の有病率は24～79％と報告されている[107]。コントロールと比較した2つの報告[127, 128]では，おのおの3.75倍，1.72倍であった。形態骨折の同定には読影者による個人差が大きいという問題点がある。

大規模なコホート研究であるGLOW(the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women)[129]においては，52,960人の女性を2年間観察した結果，6.1％に臨床骨折が発生した。COPDは有意に骨折率を上昇させ，HRは1.5(95％CI:1.3～1.7)であった。また米国のCOPDと診断された男性8万7,360人(平均年齢66.8歳)を後ろ向きに観察した結果，1,000人・年あたり3.99人の大腿骨近位部骨折が発生した[130]。これは一般に比して数倍多いと考えられた。英国の300万人あまりのプライマリーケアコホートの解析では，COPDにおける大腿骨近位部骨折のHRは女性で1.23(95％CI：1.16～1.31)，男性で1.34(95％CI：1.22～1.48)であった[131]。同じく英国での10万人以上のCOPD/喘息患者を対象とした症例対照研究[132]では，COPDにおける骨粗鬆症性骨折のORは1.61(95％CI:1.52～1.71)であった。

COPDにおいては椎体の形態骨折および大腿骨近位部を含む臨床骨折のリスクが，おおむね1.5倍程度もしくはそれ以上上昇していると考えられるが，初期の研究ではグルココルチコイドの影響も大きいことにも注意が必要である。

Q COPD合併骨粗鬆症の治療方針に影響を及ぼす因子は

COPD合併骨粗鬆症に対する治療の効果を検討したRCTは1件しかない。145人のCOPD患者に600 mg/日のカルシウム併用下でプラセボもしくはアレンドロネートを1年間投与した結果，椎体骨密度が上昇傾向を示したが，per protocol解析でのみわずかに有意差が得られたというものである[133]。したがって，COPD特異的なエビデンスは実質皆無であり，原則的に原発性骨粗鬆症に準じた治療を行うが，いくつかの疾患特異的要素を考慮する必要がある。

COPD患者にはビタミンD欠乏が多いことから，積極的に天然型ビタミンDもしくは活性型ビタミンD_3薬を投与(骨粗鬆症治療薬に併用)することが望ましい。ビタミンDはCOPDの急性増悪の予防や合併するサルコペニアにも有効な可能性がある。

COPDにおいては，グルココルチコイドと独立に骨折リスクが上昇することは明らかである[134]。一方，急性増悪などに対して現在でもしばしばグルココルチコイド経口薬などの全身的投与が行われることから，骨折リスクがさらに上昇する[135]。グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症(GIOP)の要素が大きいと考えられる例では，GIOPに有効な薬剤[136]を優先的に用いる。

COPDには消化性潰瘍やGERDの合併も多いことから[137]，経口ビスホスホネート薬の内服が困難な場合が多い。このような場合は注射剤を活用する。一般にCOPD合併骨粗鬆症では骨代謝回転の低下がみられる[115, 138]ことから，骨形成促進薬の有効性も期待できる。今後の研究により，骨粗鬆症治療薬による骨折抑制のエビデンスの創出が期待される。

(4)その他の生活習慣病

脂質代謝異常と骨折リスクの関係

脂質は骨を形成する骨芽細胞や骨細胞，破骨細胞などにおいても，細胞膜などの細胞構造の要素としてや，エネルギー源として不可欠である。しかしながら脂質の過剰な蓄積は骨に影響を及ぼす。加齢に伴いLDLコレステロール（low density lipoprotein cholesterol: LDL-C）が上昇するとともに，抗酸化防御機能の低下により蓄積した酸化LDLは，未分化間葉系細胞から脂肪細胞への分化を誘導し，一方，骨芽細胞への分化を抑制すること[139, 140]，またPTHの骨形成性作用を阻害することが報告されている[141, 142]。さらに酸化脂質が前破骨細胞から破骨細胞への分化を促進させる[143]。*LRP 6* 遺伝子に不活性型変異を有する家系では，LDL-C高値，高血圧，耐糖能障害に加え，骨粗鬆症を認める[144]。このように，Wnt系は脂質代謝異常と骨粗鬆症を結びつける経路の一つと考えられる。

LDL-Cと骨密度の関係については，有意な負の相関を示すとの報告[145-148]と，認めないとの報告[149, 150]がある。メタ解析ではLDL-Cは関与せず，総コレステロール（total cholesterol: TC）やHDLコレステロール（high density lipoprotein cholesterol: HDL-C）高値が低骨密度に関与するとされるが[151, 152]，最近のメンデルランダム化解析を用いた検討ではLDL-Cと骨密度に負の相関を認めるとされ[153, 154]，いまだ一定した見解には至っていない。

骨折との関係については，成人を対象とした観察研究のメタ解析において，LDL-Cは相関を認めないが，TCが50 mg/dL増加すると，骨折リスクが15％上昇するとされる[155]。42～52歳の女性での前向き検討では，中性脂肪高値が骨粗鬆症性骨折の危険因子であると報告がある[156]。最近のコホート研究結果を加えたメタ解析では，60歳以上の群でHDL-C高値が骨折リスクと関与するとされる[157]。メンデルランダム化解析を用いた検討でもHDL-C高値と骨折リスクの関連が報告されている[158]。一方で，前向きコホート研究において，LDL-CやHDL-C[159]，あるいはレムナント[160]が骨折とU字型の関係を示すとの報告もある。骨折リスクと脂質代謝異常の関連については結論が出ておらず，検討が進んでいるところである。

脂質異常症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）が，メタ解析において骨密度をわずかに上昇させ，観察研究のみでの解析結果ではあるが骨折リスクを低下させることが報告されている[161]。スタチンの投与が脂質代謝異常による骨折リスクを修飾している可能性がある。

脂質代謝異常と骨密度や骨折リスクとの関係には，性，年齢，人種，観察期間（曝露期間），測定部位，骨折部位による差や糖尿病などの併存疾患や投与薬など，多くの交絡因子を認識する必要があり，今後さらなる検討を要する。

動脈硬化性疾患と骨折リスクの関係

動脈硬化症と骨粗鬆症は，その発症，進展機序を一部共有しており（骨−血管相関），酸化ストレスの増大や炎症性サイトカイン，終末糖化産物（AGEs）などが動脈硬化を促進するとともに，骨密度低下や骨質劣化をきたし骨を脆弱化させることが注目されている。オステオプロテジェリンやオステオカルシン，ビタミンK，ビタミンDなども骨と血管石灰化に共通する因子とされる[162, 163]。骨における生理的石灰化と血管における異所性石灰化の間に逆相関が存在することを示す臨床データが蓄積されてきている。腹部大動脈の石灰化と骨密度，あるいは骨折について検討された42件の観察研究によるメタ解析において，腹部大動脈の石灰化の存在（あるいは石灰化の進行）は，大腿骨近位部，大腿骨頚部，および腰椎のいずれの骨密度の低下とも関連すること，骨折リスクが1.73倍に上昇することが示された[164]。骨折部位別の解析では，椎体，非椎体，大腿骨のいずれの骨折リスクにも関与すること，そして腹部動脈石灰化の重症度別のサブ解析において，動脈石灰化の程度が高いほうが骨折リスクが高いことが示された[164]。また，頚動脈内膜・中膜肥厚（intimal medial thickness: IMT）が大腿骨近位部骨折リスクの上昇に関わるとの報告もある[165]。

一方，低骨密度や脆弱性骨折の存在と，新規に心血管疾患を発症するリスクの関係について検討した28件の前向き研究（観察期間の中央値5年）

によるメタ解析において，低骨密度群では心血管イベントのリスクが1.33倍に高まることが示された[166]。骨密度の1 SD低下により冠動脈疾患が1.44倍，脳血管疾患が1.28倍，心血管疾患関連死が1.22倍と有意な増加を認めた。また，ベースライン時の骨折の既往は，心血管イベントのリスクが1.2倍と有意に高まることが示され，なかでも脳血管疾患と心血管疾患関連死のリスク上昇に関わるとされる。

これらのメタ解析の結果は，骨と動脈硬化性疾患の双方向性の関係を示唆するが，観察研究が主であり今後さらなる検討を要する。

高血圧症と骨折リスクの関係

高血圧症と骨粗鬆症を結びつける経路として交感神経系とレニン・アンジオテンシン系（renin angiotensin system: RAS）があげられ，交感神経系とRASの亢進は骨形成抑制と骨吸収促進を介して骨代謝に負の影響を及ぼすとされる[167-169]。また，高血圧症では腎からのカルシウム排泄が亢進しカルシウムが負バランスとなり，続発性副甲状腺機能亢進症をきたすことから骨密度低下につながる。

骨密度についてはコホート研究において，男性と異なり女性では血圧高値群で有意に大腿骨近位部骨密度が低いことや[170]，高齢女性を対象とした前向き研究において，収縮期血圧高値群では骨密度低下率が有意に高いとの報告がある[171]。一方で相関を認めないとの報告[172]や正相関を認めるとの報告もあり[173,174]，さまざまであるが，最近のメンデルランダム化解析を用いた検討では，低骨密度が高血圧症と関連すると報告している[175]。

骨折については，メタ解析において，高血圧症群は高血圧症がない群に比し骨粗鬆症性骨折のリスクが1.33倍と高く，その関係は男性よりも女性でより強いことが報告されている[176]。31,936例を対象としたコホート研究において，高血圧症が大腿骨近位部骨折の危険因子となることや[177]，50歳以上の2,733例を対象とした前向き研究において，男性と異なり，女性では高血圧症が骨粗鬆症性骨折の危険因子となることが報告されている[170]。しかしながら，前述のメタ解析は多くが症例対照研究による結果であり，高血圧症と骨折リスクの関係について結論づけるには至っていない。

一方，高血圧症の治療薬が骨粗鬆症に関わるとの報告があり，ループ利尿薬が骨密度低下[178]，骨折リスク上昇に[179]，サイアザイド系利尿薬が骨密度上昇[180]，骨折リスク低下に関わるとされる[181]。また，β遮断薬[182]やアンジオテンシン受容体拮抗薬（angiotensin Ⅱ receptor blocker: ARB）[183]の骨折リスク低減効果が報告されている。これら降圧薬の服用が高血圧症による骨への影響を修飾している可能性がある。

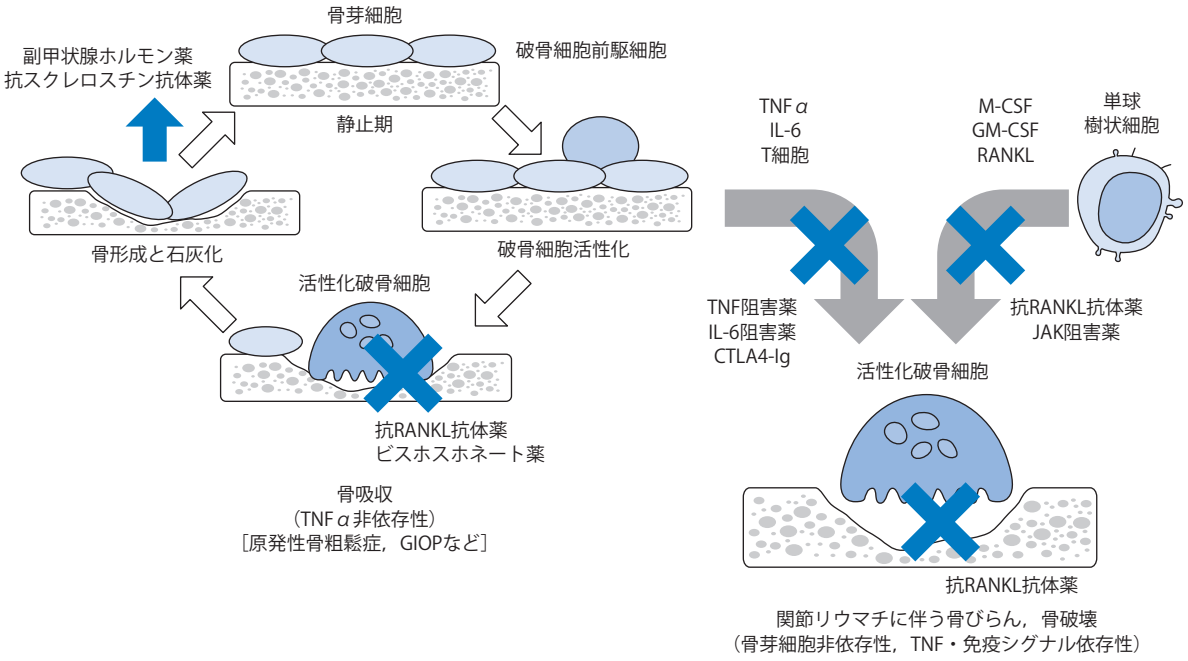
まとめ

動脈硬化性疾患は骨折リスク上昇に関与するとの報告が集積されてきているが，観察研究が主である。脂質異常症や動脈硬化性疾患および高血圧症と骨粗鬆症や骨折との関係については，エストロゲン欠乏や加齢，肥満や内臓脂肪，腎機能の低下などきわめて多くの交絡因子が関与することもあり，疾患自体の骨への影響については一定の見解は得られておらず，さらなる検討が望まれる。

c．関節リウマチ

関節リウマチにおける骨代謝障害

関節リウマチは，関節炎を主座とする全身性自己免疫疾患である。男女比は1対4～5で，30～60歳代の女性に好発し，約83万人の患者数を数える。遷延性，破壊性の関節炎を特徴とし，関節の構造的損傷は発症早期から進行し，変形に伴う不可逆的な身体機能障害を生じ，発熱，倦怠感，眼・口腔乾燥症，間質性肺疾患などの関節外症候をしばしば併発する[184-186]。治療目標は寛解で，関節破壊や機能障害が進行しない臨床的状態と定義される。診断して禁忌がなければ，メトトレキサー



IL-6：interleukin-6　M-CSF: macrophage colony stimulating factor
GM-CSF：granulocyte macrophage colony-stimulating factor
CTLA4-Ig：cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin　GIOP：グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症

図6-2　骨粗鬆症と関節リウマチに伴う骨破壊のメカニズムと治療の相違

リウマチ滑膜の破骨細胞はTNF，IL-6やT細胞などの免疫系の刺激によって骨代謝回転から逸脱し，骨芽細胞非依存的に成熟，活性化して骨破壊を引き起こす。

トなどの疾患修飾性抗リウマチ薬で治療を開始する。病態に立脚した分子標的治療が可能になり，関節の構造的損傷を抑止できるようになった。

関節リウマチに伴う滑膜炎症の遷延化は，直接的な骨・軟骨破壊，滑膜炎の波及に伴う傍関節性骨粗鬆症，および全身性骨粗鬆症を引き起こす。骨粗鬆症は本疾患，閉経，加齢，不動，グルココルチコイドに起因して生ずる。特に，グルココルチコイドは最大の要因とされ，短期間の補助的使用に限定することが推奨されている。

関節リウマチに伴う骨・軟骨破壊のメカニズムと骨粗鬆症のそれは異なる[187,188]。滑膜炎組織から滑液中に放出されたmatrix metalloproteinases（MMP）は，滑液に浸っている軟骨表面のコラーゲンなどの細胞間基質を酵素分解し，軟骨を関節腔側からびまん性に吸収する。また，増殖して重層化した滑膜は骨と接触するまでに進展し，骨との境界部では活性化された破骨細胞による骨吸収が認められる。しかし，破骨細胞の周囲には骨芽細胞や骨細胞は存在せず，tumor necrosis factor（TNF）などの炎症刺激により線維芽細胞やT細胞に発現誘導されたRANKLを介して骨芽細胞非存在下で破骨細胞の成熟を促す。すなわち，破骨細胞は骨代謝回転から逸脱して骨破壊を引き起こす（図6-2）。

関節リウマチに関連する骨折危険因子

関節リウマチは骨粗鬆症に伴う骨折の危険因子の一つであり，骨折リスク評価ツールであるFRAX®の一項目である。骨粗鬆症と関節リウマチの関連性は多因子的で，グルココルチコイドの使用，閉経，不動，身体障害などの骨折危険因子に加えて，炎症性サイトカインの過剰発現，免疫細胞の活性化亢進，特異的自己抗体によりもたらされる。免疫学的不均衡は，骨芽細胞の分化を抑制し，破骨細胞の成熟を促進して骨代謝にも不均衡を生ずる[187-189]。日本人関節リウマチ患者の検討では，椎体骨折の有意な危険因子は女性，高齢，グルココルチコイドの内服量，リウマチに伴う身体機能障害，疾患活動性であった[190]。非椎体骨折では，グルココルチコイド内服量，高齢，女性，リウマチに伴う身体機能障害，BMI低値などが骨折危険因子としてあげられた[191]。さらに，骨折の危険因子であるビタミンD不足・欠乏は日

本人関節リウマチ女性患者の75％でみられ，欧米患者の43％よりも高い[192]。

Q 関節リウマチで骨折リスクはどれだけ高くなっているか

1962～2021年の57件の論文をランダム効果モデルを用いて解析した研究では，全サンプルサイズは関節リウマチ227,812例，骨粗鬆症64,290例で，関節リウマチにおける骨粗鬆症の有病率は3.7～62.2％で，有病率の平均が27.6％（95％CI：23.9～31.3％）と推定された[193]。25のコホート研究と約25万人の関節リウマチ患者のメタ解析では，年齢と性別をマッチさせた健常対照群と比較して，脆弱性骨折のリスクが1.6倍高いことが示された[194,195]。

北欧の関節リウマチ患者における骨粗鬆症の頻度は同年齢の対照に比し約2倍で[196]，グルココルチコイド非使用患者でも，大腿骨近位部骨折，椎体骨折の発生危険率はそれぞれ1.3倍と2.4倍とされ，疾患自体による骨粗鬆化が示唆される。英国の大規模長期コホート研究でも，関節リウマチ患者は対照群に比べて臨床骨粗鬆症性骨折で1.5倍，臨床椎体骨折で2.4倍，大腿骨近位部骨折で2.0倍のリスクがあり，グルココルチコイド使用患者を除いても臨床骨粗鬆症性骨折で1.3倍，大腿骨近位部骨折で1.7倍のリスクを認めた[197]。

関節リウマチ患者1,928人の北欧の地域ベースコホートでは，骨粗鬆症関連骨折の発生率は，1,000人年あたり10.6，男女のHRはそれぞれ1.55と1.52であった。女性では大腿骨近位部のリスクが有意に高く，骨折の予測因子として，年齢，罹病期間，Health Assessment Questionnaire-Functional Disability Index（HAQ-DI）および患者の全般的健康度評価が高いことがあげられた[198]。

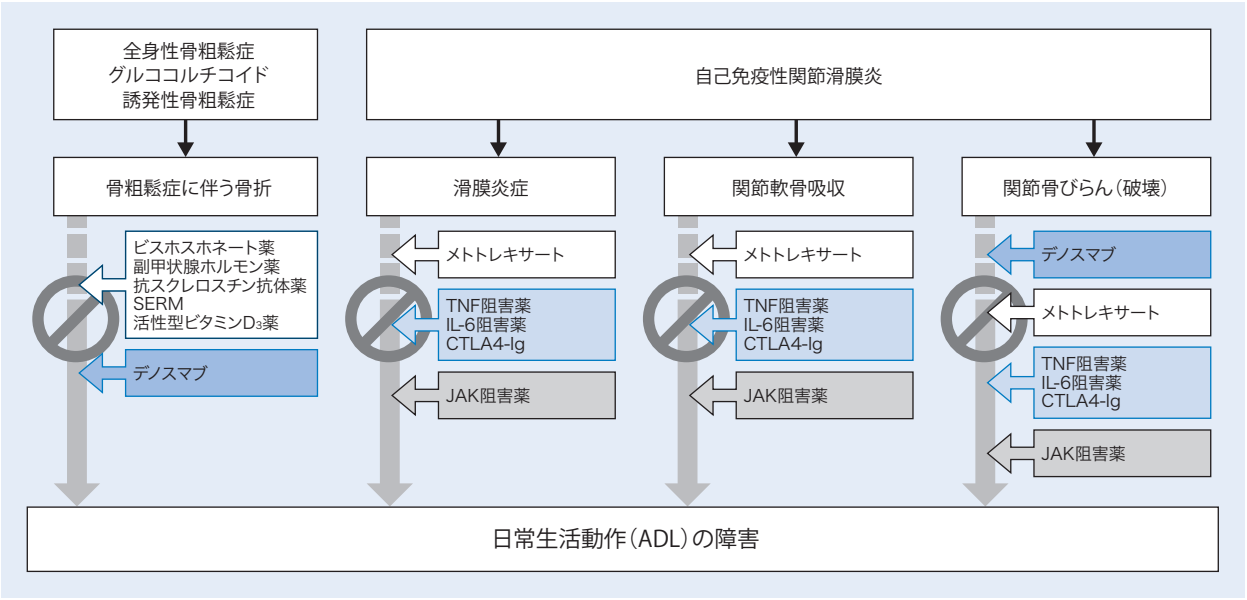
別の研究では，グルココルチコイドによる骨密度の低下は，性別や年齢にかかわらず生ずることが示された[199]。閉経後女性を対象としたスペインのコホートでは，骨粗鬆症性骨折の発生率は，患者100人年あたり3.55人，対照群で0.72人で，HR 2.6であった。骨粗鬆症性骨折の危険因子は，年齢，骨折歴，親の大腿骨近位部骨折，閉経からの年数，骨密度，びらん，疾患活動性と障害，グルココルチコイドの累積投与量で，特に骨折歴はHR 10.37と強い危険因子であった[200]。

Q 治療方針に影響を及ぼす因子は

骨折予防には関節リウマチの疾患制御が重要であるともされるが，骨折リスクが高くても骨粗鬆症治療が行われていない場合が多い。また，生物学的製剤による骨密度の改善効果も一部で報告されたが，大規模研究では代表的な抗リウマチ薬メトトレキサートに加えて，生物学的製剤も有意な骨折抑制効果を示さなかった[201]。骨粗鬆症治療薬を未処方の関節リウマチ患者763例の検討では，生物学的製剤，または，Janus kinase（JAK）阻害薬を使用しても骨密度を維持できなかった。低疾患活動性または寛解に導入しても同様であった。しかし，骨粗鬆症治療薬を処方された399例では骨密度が維持された[202]。

関節リウマチに伴う骨粗鬆症や骨折には，グルココルチコイドの影響が最大であることがコンセンサスである。米国リウマチ学会のガイドラインでは，閉経後の女性または50歳以上の男性で，Tスコアが−2.5以下，またはTスコアが−1～−2.5で，FRAX®による10年以内のリスクが主要骨粗鬆症性骨折（major osteoporotic fracture: MOF）で20％以上，または大腿骨近位部骨折で3％以上の場合は，骨粗鬆症治療を開始すべきとし，プレドニゾロン換算7.5 mg/日以上のグルココルチコイド服用者に対して，MOFおよび大腿骨近位部骨折リスクスコアを各々1.15倍，1.2倍することを推奨している[203]。

日本骨代謝学会も，『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023』を公表した[204]。薬物治療開始基準については，グルココルチコイドを3ヵ月以上使用中または使用予定の18歳以上の男女を対象とし，既存骨折，年齢，グルココルチコイド投与量，骨密度を危険因子として点数評価し，3点以上ならばビスホスホネート薬，抗RANKL抗体薬，テリパラチド，エルデカルシトール，またはSERMの使用が推奨された（**第6章C.a.図6-5**参照）。椎体骨折予防効果では，ビスホスホネート薬に比較してテリパラチドとデノスマブがより効果が高く，特に骨折の危険が差し迫っている症例ではテリパラチドが推奨された。65歳以上の高齢者に対しては骨折HRが高いことから，可能な限り骨粗鬆症治療薬の投与を開始すべきとした。なお，抗RANKL抗



IL-6：interleukin-6　CTLA4-Ig：cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4-immunoglobulin

図6-3　骨粗鬆症と関節リウマチの治療の相違

体薬デノスマブは骨粗鬆症，グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症のみならず，関節リウマチの骨びらん進行抑制効果を有する（**図6-3**）[205, 206]。ただし，骨粗鬆症と関節リウマチとではデノスマブの投与方法は異なる。

関節リウマチにおける骨折を減らすためには，グルココルチコイドは回避または最小限とし，抗リウマチ薬による原疾患の治療，骨折リスクに応じた骨粗鬆症の薬物療法を行う必要がある。グルココルチコイドは骨粗鬆症のみならず，糖や脂質などの代謝異常を引き起こすとともに，感染症，日和見感染症，心血管障害，脳血管障害の明確な危険因子である。特に高齢者への投与は回避し，全年齢において最小限・最短期間での使用に限定することが強調される。

d．栄養性骨粗鬆症（胃切除，吸収不良症候群）

胃切除や胃バイパス手術における骨代謝障害

悪性腫瘍などの疾患が原因による胃切除後患者では，健常人と比較して有意に骨密度の低下を認め[207, 208]，胃切除後の骨粗鬆症の有病率は約40％，部位別では腰椎22～37％，大腿骨頚部10～61％と報告されている[209-212]。また，胃切除後骨粗鬆症有病率は，原発性骨粗鬆症と同様に高齢女性で高いことが報告されている[211-213]。

一方，肥満患者の増加に伴い増えている肥満減量手術は，摂食量を制限する摂食制限手術（スリーブ状胃切除術［sleeve gastrectomy：SG］）と，吸収を抑制する吸収抑制手術（ルーワイ法による胃バイパス術［Roux-en-Y gastric bypass：RYGB］）とに分類される。胃切除や胃バイパス手術に伴い骨代謝障害が起こる機序には，栄養因子の欠乏[214-222]，体重減少に伴うメカニカルストレス減少[36, 223-247]，腸由来ホルモン（ペプチドYY：PYY）[248-252]，グレリン[253-260]，神経内分泌ホルモン（レプチン）[261-269]，アディポネクチン[270-275]，glucagon-like peptide-1（GLP-1）[276-280]，エストロゲン[281-284]，テストステロン[285-293]，インスリン[292-297]など，さまざまな因子が関与する（**図6-4**）。

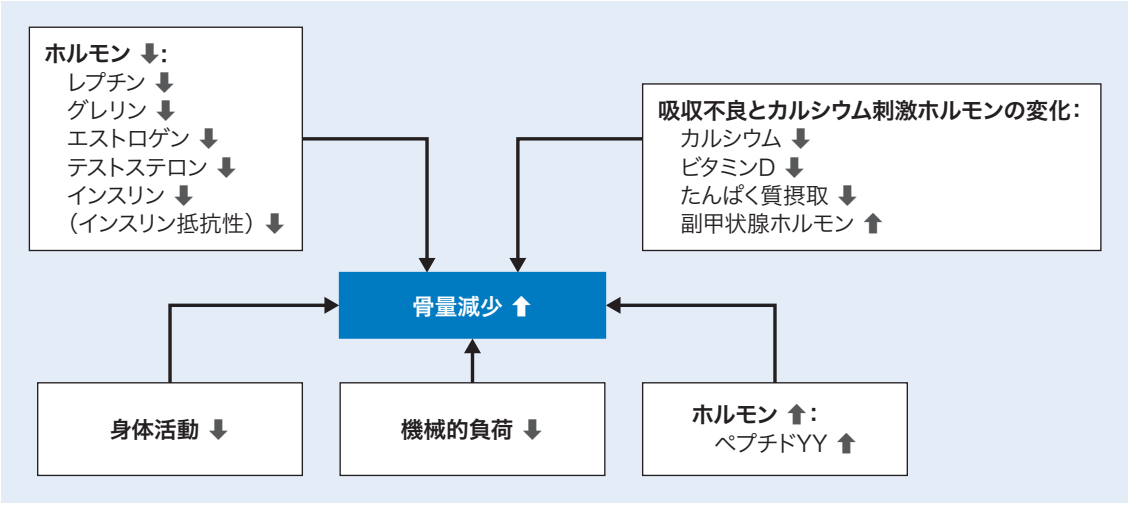


図6-4　減量手術後における骨代謝障害機序

肥満減量手術後の変化

肥満減量手術後の骨代謝動態は，骨吸収・骨形成ともに急激に増加する高代謝回転となる[216, 298]。RYGBでは術後10日目にはⅠ型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）の上昇がみられ，そのレベルは12ヵ月でピークに達し，最長7年間上昇したままであった[216, 246, 298-300]。また，非ランダム化臨床試験において，SGに比べRYGB後のCTX，Ⅰ型プロコラーゲン-N-プロペプチド（P1NP）の増加が大きいことも報告されている[276, 277]。

肥満減量手術により，骨密度は低下すると報告されている[301, 302]。骨密度は，肥満手術後の初期に大幅に低下し，1年後には大腿骨頚部で10.5％，腰椎で7.4％低下し，その後体重減少が安定したあとでも骨密度低下が持続する[216, 274, 301-304]。また，骨密度低下の程度は術式により違いがあり，RYGBではSGよりも大腿骨近位部[304]，大腿骨頚部[304]，腰椎[305]の骨密度が有意に低下した。

観察研究において骨折リスクは，肥満減量手術後の特に橈骨遠位端と大腿骨近位部で21～44％上昇した[306-308]。骨折リスクは手術術式により異なり，RYGBなどの消化吸収抑制手術では手術を受けなかった肥満コントロールやSGなどの制限的手術に比し，明らかに骨折リスクが上昇する[307-319]。一方，SGでは肥満症例と比較して上腕骨骨折リスクが低下するとの報告がある[307]。以前はRYGBなどの消化吸収抑制手術が主流であったが，近年ではSGが主流であり，減量手術による骨折リスクについてはSGによる今後のさらなるデータ蓄積が必要である。また，骨折リスクは時間依存性であり，肥満減量手術後約2～3年で上昇するが，現在までに長期のデータはなく，長期的なリスクは明らかではない[306, 313, 314, 318]。

骨折部位に関しては，RYBGでは大腿骨近位部[306, 313, 314]および橈骨遠位端の骨折リスクが高く，下肢の骨折リスクが低下する[318]。一方，上腕骨近位部骨折のリスク上昇は肥満と関連しており[320, 321]，SGでは上腕骨近位部骨折のリスク低下と関連していた[306, 307]。

欠乏により骨代謝障害をもたらす栄養素

重度の肥満患者では栄養素欠乏が認められ，特に肥満減量手術後には栄養素欠乏が悪化する[322]。栄養的要因としては，カルシウムとビタミンDの吸収障害による影響は大きい[214, 221]。カルシウムは上部小腸で吸収されるが，その吸収には胃酸が重要であり，胃酸分泌が低下すると骨量が減少する[215]。活性型ビタミンD（$1\alpha,25(OH)_2D$）は腸管からのカルシウム吸収効率を高めるが，胃切除後は脂肪吸収障害を生じやすく，脂溶性ビタミンであるビタミンDの吸収障害をきたしやすい。その結果，続発性副甲状腺機能亢進症が惹起される可能性がある[218, 323-328]。

また，それ以外にも手術後にはたんぱく質，鉄，ビタミンB_{12}，葉酸などの欠乏が骨代謝障害に関与することが報告されている。減量手術後早期から筋肉の異化作用を反映してほとんどのアミノ酸

の増加が認められるが[329]，減量手術後にはエネルギー摂取量が低下して適切なたんぱく質の摂取ができない可能性が高い[330-332]。

Q 栄養性骨粗鬆症で骨折リスクはどれだけ高くなっているか

吸収不良症候群（malabsorption syndrome）では，消化・吸収が障害され各種の栄養素欠乏が惹起されるために，体重減少，るいそうなどのさまざまな症状が出現し，骨量が減少する。

悪性腫瘍などの疾患による胃切除後患者では骨密度が低下して骨折リスクは高まるが，肥満患者における減量手術による骨折リスクは術式（吸収抑制手術と制限手術）による違いがある。長期での観察研究が中心であるが，RYGBなどの吸収抑制手術はSGなどの制限手術や肥満患者と比較して骨折リスクが高い。一方，肥満自体が骨折リスクを高めるという報告もあり，SGなどの制限手術では肥満患者と比較して骨折リスクを減らす可能性も報告されている。

しかし，減量手術の多くは若年者が対象となっていること，および長期的な骨折リスク，特に高齢に達した場合に脆弱性骨折のリスクがどのようになるかは不明である。さらに，最初の骨折に続くその後の骨折リスクも評価されたことがなく，時間の経過とともにリスクが軽減するかどうかも不明で，15～20年を超えるコホート研究が必要である。

Q 治療方針に影響を及ぼす因子は

治療方針には，栄養的要因（ビタミンD充足度や摂取状態，カルシウムやたんぱく質の摂取量），身体活動量，年齢（閉経後女性，50歳以上の男性），体重（低体重）などの背景因子が影響する。したがって，すべての患者において，ビタミンD欠乏症を治療し，推奨されている量のカルシウムとたんぱく質を毎日適切に摂取し，肥満手術の前後での身体活動を促進することが重要である。

また，①大腿骨近位部骨折もしくは椎体骨折の既往がある，②大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の骨折があり，骨密度がYAMの80％未満または−1.0 SD未満，③既存骨折がなく骨密度がYAMの70％以下または−2.5 SD以下のいずれかを満たす場合には骨粗鬆症と診断し，治療を行うべきである。治療は骨吸収抑制薬が適応となるが，経口剤では吸収不良のためゾレドロン酸あるいはデノスマブなどの注射剤を選択する必要がある。

e．骨形成不全症とその類縁疾患の診断

骨粗鬆症と骨形成不全症

骨粗鬆症の原因は，性ホルモン不足や低栄養，不動など多岐にわたるが，遺伝的要因も重要である。骨密度は遺伝的要因により60～90％説明されるとされ，その重要性は高い[333]。骨密度は多遺伝子により規定され，ゲノムワイド関連解析（genome wide association study: GWAS）により，骨密度に関係する多数の遺伝子が報告されている[333, 334]。

一方，骨形成不全症（osteogenesis imperfecta: OI）も主として骨基質の異常により，脆弱性骨折のほか，青色強膜や難聴をきたす疾患である。その責任遺伝子の数は，近年二十数個にまで増えている[335, 336]。OIは，基本的に単一遺伝子病であり，遺伝子のまれな変異による高い影響により引き起こされる。

したがって，骨粗鬆症とOIは類似性を有し，診断についても共通部分があり，また，骨粗鬆症で開発された薬物は，骨形成不全症の治療薬としても期待される。

骨形成不全症

1）概念，分類

OIはI型コラーゲン（α1あるいはα2鎖）の異常により，骨強度が低下し，易骨折性，骨密度低下などを主徴とする。I型コラーゲン鎖を構成するα1鎖

表6-9　骨形成不全症の分類

型	重症度	臨床症状	遺伝様式	責任遺伝子
I	軽症	青色強膜，骨脆弱性，難聴	AD	*COL1A1*，*COL1A2*
II	周産期致死	四肢短縮変形，膜様頭蓋，狭胸郭，肋骨の太さはさまざま，青色強膜	AD，胚細胞モザイク，AR	*COL1A1*，*COL1A2*，*etc.* まれにAR形式を呈する他の遺伝子異常のことがある。
III	重度骨変形	乳幼児期青色強膜，易骨折性，進行性骨変形，歯牙形成不全	AD	*COL1A1*，*COL1A2*
IV	軽度骨変形（中等度）	強膜正常，歯牙形成不全，軽度低身長	AD	*COL1A1*，*COL1A2*
V	中等度	易骨折性，関節過伸展，仮骨過形成	AD	*IFITM5*
VI	中等度～重度	易骨折性，白色強膜，石灰化不全を伴う，歯牙異常なし	AR	*SERPINF1*
VII	中等度	易骨折性，白色強膜，近位優位四肢短縮，歯牙異常なし	AR	*CRTAP*
VIII			AD or AR	*LEPRE1*，*FKBP10*，*PPIB*，*SERPINH1*，*LRP5*，*LRP6*，*SP7*，*PLOD2*，*SPARC*，*BMP1/mTLD*，*CCDC134*，*TMEM38B*，*WNT1*，*CREB3L1*，*MBTPS2*，*PLS3*，*KDELR2*，*MESD*，*SEC24D*，*TENT5A*，*KIF5B*

AD：常染色体顕性遺伝　　AR：常染色体潜性遺伝
A型（歯牙形成不全なし），B型（歯牙形成不全あり）というさらなる分類を行う

とα2鎖をコードする遺伝子が，それぞれ*COL1A1*および*COL1A2*である。Sillenceは，本症を4型に分けた[335, 336]。しかし，それ以後も同定された原因遺伝子が増えており，2023年にも新規責任遺伝子が報告され，病型も増えている（**表6-9**）[335-339]。

古典的な分類のⅠ型は軽症で骨変形がなく，青色強膜を伴う。半数程度に難聴を伴う。Ⅱ型は周産期型で多くは呼吸不全で生後早期に死亡する。Ⅲ型は重症型で，頻回の骨折により骨変形が進行し，自立歩行ができないことが多い。Ⅳ型はⅠ型とⅢ型の中間の重症度を示し，骨変形や低身長を認める。歯牙形成不全の有無によりA型（なし）とB型（あり）に分類される。遺伝形式は常染色体顕性遺伝が多いが，一部の酵素異常などによる病型では常染色体性潜性遺伝形式をとる。

2）診断

OIは，小児慢性特定疾病および指定難病であり，その診断基準が示されている（**表6-10**）[340]。遺伝子診断を行うことも可能であるが，責任遺伝子は多く，網羅的な検索が必要である[339]。OI患者の約80～90％では，*COL1A1*（17q21.31-q22）あるいは*COL1A2*（7q22.1）のどちらかに変異が認められる。

3）鑑別診断

多発性骨折を認めることから，乳幼児虐待との鑑別がしばしば問題となる。思春期では，特発性の若年性骨粗鬆症との鑑別が問題となる。骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群（osteoporosis-pseudoglioma syndrome: OPPG）とも鑑別する必要がある。

4）治療

OIの易骨折性および低骨密度に対するビスホスホネート薬治療の有効性が報告されている[336]。なかでも，周期的，経静脈的パミドロネート治療が保険適用となっている。日本小児内分泌学会は，2006年に「骨形成不全症の診療ガイドライン」を作成し，同療法の手順を明らかにした[341]。初回治療導入時は，発熱はほぼ必発で，1回目の投与量は以後で使用する量の半量とする。また，低カルシウム血症にも注意し，活性型ビタミンD_3薬投与などを行う。

内科的治療では不十分で，頻回の骨折と変形が起こる場合には，髄内釘や装具を使用する。

抗スクレロスチン抗体薬は，骨粗鬆症治療薬として開発されているが，OIについては，成人例での治療効果の報告がなされている[342]。今後の臨床応用が期待される。

表6-10　骨形成不全症の診断基準（文献340より作成）

A．症状

1．骨脆弱性症状（易骨折性や進行性の骨変形など）
2．成長障害
3．青色強膜
4．歯牙（象牙質）形成不全
5．難聴
6．家族歴あり
7．小児期に骨折歴あり

B．検査所見（骨単純X線像）

1．長管骨の変形を伴う骨折
2．変形を伴う細い長管骨
3．頭蓋骨のウォルム骨（Wormian bone：頭蓋骨縫合線に沿ってみられる小さなモザイク状の骨）
4．椎体圧迫骨折
5．骨密度低下

診断のための参考基準

・脆弱性骨折，易骨折性：軽微な外力での骨折，2回以上の骨折歴
・成長障害：－2 SD以下の低身長
・歯牙形成不全：色調異常（光沢のない灰色の歯），象牙質の損傷
・難聴：30デシベル以上の低下（小さな声の会話が聞きとりにくい程度より重度）
・骨密度低下：YAMの値または小児期の場合には同年齢の基準値の80％未満

C．鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。
・虐待児症候群
・原発性骨粗鬆症
・低ホスファターゼ症
・多骨性線維性骨異形成症
・エーラス・ダンロス（Ehlers Danlos）症候群

D．遺伝学的検査

1．*COL1A1*，*COL1A2*，*IFITM5*，*SERPINF1*，*CRTAP*，*LEPRE1*，*PPIB*，*SERPINH1*，*FKBP10*，*SP7*，*BMP1*，*TMEM38B*，*WNT1*遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite　：Aのうち3項目以上＋Bのうち3項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外し，Dを満たすもの。または，Aのうち4項目以上＋Bのうち4項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。
Probable：Aのうち3項目以上＋Bのうち2項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。
Possible　：Aのうち3項目以上＋Bのうち2項目以上を満たしたもの。

骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群

骨粗鬆症・偽神経膠腫症候群は，小児期からの重度な骨粗鬆症および先天性ないしは若年性盲を特徴とする疾患である[343]。低身長，小頭症，眼の偽性神経膠腫，盲，小眼球，硝子体･網膜異常，白内障，眼球軟化症，前眼房欠損，虹彩萎縮，洋樽形胸郭，骨折，小児期よりの骨粗鬆症，眼窩部石灰化，後弯・側弯，扁平椎，関節過伸展，狭い骨幹，広い骨幹端，長管骨変形，軽度知能低下，筋緊張低下などがみられる。

易骨折性のため，小児期より頻回骨折を認め，骨痛，脊柱弯曲，骨変形などから車椅子生活を余儀なくされる。常染色体潜性遺伝形式をとる非常にまれな疾患であり，*LRP5*遺伝子の機能喪失型変異が病因であることが明らかにされた[343]。

眼の症状としては胎児期の眼血管の退縮不全により小眼球症や網膜剥離，失明などが起こる。血管の増殖因子norrinはFrizzled-4と結合し，その共受容体*LRP5*と協調して，tetraspanin-12（TSPAN12）を活性化し，*β*-cateninシグナルを伝え，網膜血管の増殖を促すことが知られている[344]。

特発性若年性骨粗鬆症

特発性若年性骨粗鬆症（idiopathic juvenile osteoporosis）は思春期年齢程度の小児にみられる骨粗鬆症で，基本的には思春期に進行し，成人になると骨密度は正常化する予後良好な疾患である[345]。その名のとおり，原因は明らかではないが，遺伝

的背景を示唆する報告もある[346]。

Q 先天性疾患で骨折リスクはどれだけ高くなっているか

疾患の種類，また，その重症度によって骨折リスクは異なるので，一概にはいえない。疾患ごとの登録データベースをもとに検討するのが一番確実ではあるが，先天性疾患のなかでは，骨形成不全症のデータが充実している。解説で述べたとおり，骨形成不全症は脆弱性骨折をきたしやすい疾患で，骨折リスクは一般人口より高い。

米国の５大センターが登録している骨形成不全症患者は 544 例で，年齢の中央値は 12.6 歳であった。その解析によると，骨形成不全症患者全体で年 1.03 回骨折しており，骨折リスクは高いといえる。特に，比較的重症のⅢ型では年 1.58 回と多かった[347]。

644 例の骨形成不全症からなるデンマークのコホートの骨折データでは，年齢，性別を合わせた参考一般人口に比べて，骨折罹患比は，0 ～ 19 歳で 10.7，20 ～ 54 歳で 6.2 と高かった[348]。また，675 例の骨形成不全症からなるオランダのコホートのデータでは，入院の頻度は一般人口の 2.69 倍であった[349]。

Q 治療方針に影響を及ぼす因子は

骨形成不全症については，前述のとおりビスホスホネート薬治療の有効性が報告されている。なかでも，周期的，経静脈的パミドロネート治療は保険適用があり，その使用は臨床上有用である。一方で，軽症のⅠ型骨形成不全症では，骨折回数は少なく骨折治癒にも問題がないことが多いので，ビスホスホネート薬を投与するかどうか，慎重に検討する。米国の骨形成不全症コホート研究でも，ビスホスホネート薬を投与されている患者は 45％程度であった[347]。

遺伝子型からの重症度の判定は，一般的にはグリシンのアミノ酸置換型のバリアントをもつ場合は比較的重症とされるが，遺伝子型-表現型の相関性は簡単にはいえない[337]。しかしながら，遺伝子型を治療開始の目安にするという方針も考えられる。

ビスホスホネート薬（特にパミドロネートの点滴静注）では，初回治療導入時は，発熱はほぼ必発で，１回目の投与量は以後で使用する量の半量とする。投与時および投与後の低カルシウム血症にも注意し，活性型ビタミンD_3薬投与などを行う。骨粗鬆症患者はビタミンＤ欠乏の割合が高いので，活性型ビタミンD_3薬を補充してから，ビスホスホネート薬治療を行うという考え方もある。

C. 治療関連骨粗鬆症

a．グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の成因

グルココルチコイドは副腎皮質から産生されるホルモンで，生体のホメオスターシス維持に重要な役割を果たす。グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症（GIOP，ステロイド性骨粗鬆症）は，合成グルココルチコイドにより誘導された骨代謝異常症である。合成グルココルチコイドは抗炎症作用と免疫抑制作用を有し，自己免疫疾患など多様な疾患の治療に汎用される。一方，生体外から投与すれば少量でも過剰状態となり，副腎皮質から分泌される内在性グルココルチコイドと共通の核内受容体を介して糖，脂質，骨，血管などの代謝異常を生ずる[187, 350-353]。本疾患はグルココルチコイド投与により高頻度に発症し，副作用の1/4を占め，日本では80～130万人の患者数が推定される[354]。

合成グルココルチコイドは骨組織を形成する骨芽細胞・骨細胞にアポトーシスを誘導し，間葉系幹細胞からの分化を制御して骨基質産生を抑制する[187, 350-353]。また，破骨細胞による骨吸収を増強させると同時に，副甲状腺機能を刺激して破骨細胞の成熟・活性化を促進する。グルココルチコイド投与により骨形成の急速な低下と骨吸収の増加が生じ，治療開始3～6ヵ月以内に骨粗鬆化が急速に進行する。海綿骨と皮質骨の双方で骨粗鬆化が進行し，椎体でも長管骨でも骨折が生ずる。30～50％に骨折を生じてADLを著しく損なう[355]。骨折は，小児から高齢者までどの年齢でも生じ，治療量に安全域はなく[356]，骨質も低下するため骨密度が正常でも生ずる。

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症のガイドラインに基づく診断と薬物治療開始基準

日本骨代謝学会では2004年に「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」を策定し[32]，2014年に改訂版を公表した[357]。その後，薬物治療のエビデンスが蓄積してきたため，『グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023』を公表した[204]。グルココルチコイド使用予定，および，使用中の患者において，骨密度上昇効果，骨折抑制効果に有用性のある薬剤をGRADE法に準拠して提案し，予防（管理）と治療投与から本疾患の的確な薬物治療開始の基準を議論することをスコープ（Scope）とした。17のクリニカルクエスチョン（CQ）を設定してシステマティックレビューを行い，国際的に標準化されたMinds診療ガイドライン作成マニュアル2020に準拠してエビデンスレベルを評価した。17のCQに対して，エビデンスレベル，推奨文，推奨度，同意度を策定し，システマティックレビューに基づく推奨文を作成し，日本骨代謝学会で評価，承認，公表し，最終的にMindsに選定された。

このガイドラインでは，CQ6「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の薬物治療開始の基準は？」に対して，GIOPの薬物治療開始基準として「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014年改訂版」のスコアカットオフ値を用いることが推奨された。エビデンスレベルC，推奨度1，同意度9.0であった。「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン：2014年改訂版」では，わが国ではFRAX®の明確な薬物治療開始のための介入閾値が決定されていないため，わが国のGIOP患者1,047例の2～4年の縦断コホート調査において，抽出した危険因子にパラメータ推定値を元に重み付けを行い，一次予防症例144例で検証し，スコアリングシステムとカットオフ値を決定した[357]。

薬物治療開始基準については，グルココルチコイドを3ヵ月以上使用中か使用予定の18歳以上の男女を対象とし，まず，投与量や投与期間にかかわらず生活習慣の改善などの一般的指導を行うとした。そのうえで，既存骨折，年齢，グルココルチコイド量，骨密度を危険因子として点数評価し，3点以上ならば薬物治療介入が推奨された。また，3点未満でも定期的（6ヵ月～1年ごと）に点数評価し，グルココルチコイド治療中に3点以上になれば，薬剤介入を推奨した。治療効果は，

腰痛や身長低下などの骨折を示唆する症候，X線や骨密度，骨代謝マーカーなどでモニターする。

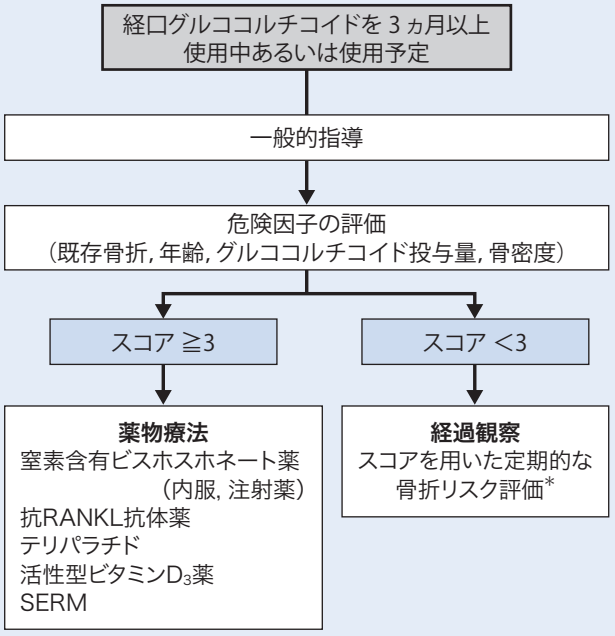
Q グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療はどのように行うか

「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン2023」では，国内外からGIOPに対して介入する薬物に関して蓄積された報告を評価した[204]。グルココルチコイド使用予定および使用中の患者において，無作為化試験のメタ解析を含めば，ビスホスホネート薬，活性型ビタミンD_3薬，テリパラチド，抗RANKL抗体薬（デノスマブ）は，GIOPに伴う骨折リスクを低下させることが示された（**図6-5**）。複数のネットワークメタ解析によるGIOPを対象とした薬物間の有用性の比較では，椎体骨折予防効果では，ビスホスホネート薬に比較してテリパラチドとデノスマブがより効果が高く，特に骨折リスクが高い症例ではテリパラチドの有効性が高く，強く推奨した[358-361]。しかし，非椎体骨折に関する検討では，有害事象や忍容性の比較はほとんどされていない。

一方，小児期は成長期であり，相対的にカルシウムの必要量は多く，グルココルチコイドの骨代謝への影響は大きい。また，成長期は骨形成が盛んで，多発性の椎体骨折の治癒例も報告されており，成人とは同列には扱えない。小児期の大問題であるグルココルチコイド投与による成長障害に対しては，グルココルチコイドの減量，中止が対処法である。

また，グルココルチコイドを投与する65歳以上の高齢者に対しては，65歳以上では50歳未満を参照とすると骨折HRが約2倍高いことから，既存骨折の有無やグルココルチコイド投与量および骨密度にかかわらずに骨粗鬆症治療薬の投与を開始すべきとした[362]。高齢者では骨脆弱性を生ずる多様な危険因子が存在し，グルココルチコイド投与により助長されることから，早期からの積極的な対応が必要である[363]。グルココルチコイドを3ヵ月以上投与する場合，個々の高齢者の背景や特性を考慮したうえで，可能な限り骨粗鬆症治療薬の介入を推奨する。

さらに，グルココルチコイド使用予定および使用中の妊娠可能年齢の女性に対して，骨粗鬆症の予防と治療のガイドラインに準じて日常生活指導・栄養指導を行うことを推奨した[364]。また，妊



危険因子		スコア
既存骨折	なし	0
	あり	7
年齢（歳）	50未満	0
	50～65未満	2
	65以上	4
グルココルチコイド投与量（PSL換算mg/日）	5未満	0
	5～7.5未満	1
	7.5以上	4
骨密度（% YAM）	80以上	0
	70～80未満	2
	70未満	4

*：6ヵ月から1年ごとの腰椎単純X線撮影，骨密度測定
PSL：プレドニゾロン

図6-5　グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準（文献204より引用改変）

婦・授乳婦に対し，GIOPの治療目的でビスホスホネート薬，抗RANKL抗体薬，PTH 1 受容体作動薬を投与しないことを推奨した。妊孕性を有する骨折リスク中等度・高度の女性に対しては，ビスホスホネート薬の経口剤を第一選択とした[203]。

最後に，グルココルチコイドは骨粗鬆症のみならず，糖や脂質などの代謝異常を引き起こすとともに，感染症，日和見感染症，心血管障害，脳血管障害の明確な危険因子である。よって，グルココルチコイド投与の利点がリスクを上回ることを十分に考慮し，特に高齢者におけるむやみな投与は回避し，全年齢において必要最小限・最短期間での使用とすることが強調される。

b．性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症

性ホルモン低下療法の概要

1）乳がんに対する内分泌療法[365-368]

乳がんに対する内分泌療法は，エストロゲン依存性である乳がん細胞に対してエストロゲンシグナルをエストロゲン産生あるいはエストロゲン受容体(ER)結合部位でブロックするものであり，反応予測因子としてERあるいはプロゲステロン受容体(progesterone receptor: PgR)免疫染色が通常用いられ，乳がん全体の 60 ～ 70 %で陽性である。本療法ではER活性を阻害するSERMであるタモキシフェン，エストロゲン合成を阻害するアロマターゼ阻害薬(AI)，ERをダウンレギュレーションするselective estrogen receptor downregulator(SERD，2nd line以降)，卵巣機能を抑制するluteinizig hormone-releasing hormone(LH-RH)アゴニストが用いられている。

① 術後補助療法

標準治療として以下の治療法が推奨されている。

閉経前患者内分泌療法：タモキシフェンまたはAI（レトロゾール，アナストロゾール，エキセメスタン）5年（または10年）± LH-RHアゴニスト（ゴセレリンまたはリュープロレリン，2 ～ 3年）

閉経後患者内分泌療法：AI 5年（あるいは3 ～ 5年追加），またはタモキシフェン2 ～ 3年＋AI 2 ～ 3年（または5年）

高リスク患者にはサイクリン依存性キナーゼ（cyclin-dependent kinase: CDK）4/6阻害薬（アベマシクリブ）が併用される[369]。

② 再発転移に対する治療[370]

閉経前患者内分泌療法：LH-RHアゴニスト＋タモキシフェンまたはAI＋CDK4/6阻害薬（パルボシクリブ，アベマシクリブ）

閉経後患者内分泌療法：AI＋CDK4/6阻害薬（パルボシクリブ，アベマシクリブ）

2）前立腺がんに対する内分泌療法[371-373]

アンドロゲン依存性である前立腺がんに対して，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(androgen receptor: AR)結合部位でブロックするものである。前立腺がんはほぼ全例でARを発現し，LH-RHアゴニスト(あるいはLH-RHアンタゴニスト)単独およびLH-RHアゴニスト＋ARアンタゴニスト(maximum androgen blockade: MAB)によるアンドロゲン遮断療法(androgen deprivation therapy: ADT)に80 ～ 90 %が反応する。新規抗アンドロゲン薬(CYP 17阻害薬：アビラテロン酢酸エステル，新規ARアンタゴニスト：エンザルタミド，アパルタミド，ダロルタミド)が導入されている。

① 術後，放射線照射後の補助療法

術後補助内分泌療法：確立していない。

外照射後補助内分泌療法：LH-RHアゴニスト単独またはMABまたはLH-RHアゴニスト＋アビラテロン

② 進行再発前立腺がんに対する標準治療

LH-RHアゴニスト単独または新規抗アンドロゲン薬との併用

性ホルモン低下療法における骨折リスク

1）乳がんホルモン療法の骨密度，骨折リスクへの影響

① 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[374]。骨折を増加または減少させるとのデータはない。

② 卵巣機能抑制

ゴセレリン単独投与により2年間で5.0％の骨密度低下がみられるが，治療終了後1年間で1.5％回復する[375]。化学療法による人工閉経でも骨密度低下がみられる[376]。骨折を増加させるとのデータはない。

③ アロマターゼ阻害薬

著明なエストロゲン濃度低下をきたすため，骨密度低下・骨粗鬆症を招く[377]。たとえばアナストロゾールは5年間の投与で腰椎6.1％，大腿骨近位部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[378, 379]。レトロゾール[380]，エキセメスタン[381]についても骨密度の低下，骨折発生率の上昇が指摘されている。最近の30試験のメタ解析ではAIにより骨粗鬆症性骨折が35％増加したと報告されている[382]。

閉経前患者における卵巣機能抑制とAI併用では，タモキシフェンとの併用に比較して骨粗鬆症（38.6％ vs. 25.2％）および骨折（6.8％ vs. 5.2％）が増加するとの報告がある[383]。

なお，今のところCDK阻害薬の骨への影響に関する臨床データは明らかでない。

2）前立腺がんホルモン療法の骨密度，骨折リスクへの影響

1年間のADTによって腰椎で2～4.6％，大腿骨近位部で1.8～2.3％の骨密度低下が起こる[384-388]。骨密度低下はADT開始早期に大きいが，ADTを10年間行うと2年間に比較して著明に低下する[389]。

ADTに伴う骨折発生率については，50,613例の後ろ向き研究において，前立腺がんの診断を受け5年以上生存した症例中，ADTを受けた症例における骨折発生率は19.4％とADTを受けていない症例の12.6％に比較して高かった[39]。179,744例のコホート研究において，ADTを受けた症例は骨折発生率が40％上昇していたが，ADTを受けていない前立腺がん症例の骨折発生率は前立腺がんのない症例と同様であった[390]。また，ADT治療期間と骨折リスクは相関していた[391]。

新規抗アンドロゲン薬の骨に対する影響については限られたデータしかない。非転移性前立腺がん患者において，エンザルタミド，アパルタミドは骨折リスクを上昇させるとの報告がある（18％ vs. 6％，11.7％ vs. 6.5％）[392, 393]が，ダルロタミドは有意な骨折リスクの上昇はなかった（4.2％ vs. 3.6％）[394]。アビラテロン酢酸エステルによる骨折リスク上昇に関するデータはないが，鉱質コルチコイド過剰予防のためプレドニゾロン10 mgの併用が必要であり，骨密度低下に注意が必要である。なお2025年に，ADT＋ドセタキセル±（アビラテロン＋プレドニゾロン）治療における骨密度の低下・骨折リスクは，アビラテロンのある・なしで有意差はなかったと報告された[395]。

性ホルモン低下療法に対する対処

1）骨密度低下の抑制（表6-11，6-12）

乳がん患者の化学療法による人工閉経に伴う骨密度低下については，クロドロネート[396]，リセドロネート[397]により抑制された。またゾレドロン酸はLH-RHアゴニストとタモキシフェン，またはアナストロゾールの併用による骨密度低下を抑制した[398]。AIによる骨密度低下については，リセドロネート[399-401]，アレンドロネート[402]，イバンドロネート[403]，ゾレドロン酸[404-407]による改善が報告されている。AI治療中患者におけるビスホスホネート薬の有効性に関するメタ解析では，ゾレドロン酸あるいは経口ビスホスホネート薬投与により骨密度は有意に改善された[408]。またAI治療中患者へのデノスマブ投与により有意な骨密度上昇が報告されている[409, 410]。

前立腺がん患者に対するADTに伴う骨密度低下について，アレンドロネート[411, 412]，パミドロネート[413]，リセドロネート[414]，ゾレドロン酸[415-418]が改善することが報告されている。また，デノスマブ投与によっても骨密度が上昇した[419]。さらにSERMであるラロキシフェン[420]やトレミフェン[421]投与によっても骨密度が上昇すると報告されている。

2）骨折の抑制

乳がんにおける内分泌療法において，ビスホスホネート薬が骨折リスクを低下させることについては単独の試験では肯定的な報告はなかったが[399, 403, 405]，AZURE試験において術後ゾレドロン酸の使用により骨折が減少した[422]。さらに，7試験3,984例のメタ解析ではゾレドロン酸が骨折リスクを低下させた（OR 0.78，95％ CI：0.63～0.96）[423]。デノスマブについては，術後AIを使用している乳がん患者において骨折リスクの低下（HR 0.5，

表6-11　乳がん患者の骨密度低下に対する薬物の効果（国内承認薬）

性ホルモン低下療法	治療薬	腰椎骨密度（%）	大腿骨骨密度（%）	骨折	文献
化学療法による閉経	リセドロネート（30 mg/日×2週/12週，2年）	2.5	2.6	NS	397
LH-RHアゴニスト＋タモキシフェン/アナストロゾール	ゾレドロン酸（4 mg/6ヵ月，3年）	14.4	8.2	NS	398
アロマターゼ阻害薬	リセドロネート（35 mg/週，2年）	4.0	2.9	NS	399
	リセドロネート（35 mg/週，2年）	4.0	3.3	NR	400
	リセドロネート（35 mg/週，2年）	7.2	5.5	NR	401
	アレンドロネート（5 mg/日，24週）	3.00	NS	NR	402
	イバンドロネート（150 mg/月，3年）	6.2	4.5	NS	403
	ゾレドロン酸（4 mg/6ヵ月，5年）	8.9	6.7	NS	405
	ゾレドロン酸（4 mg/6ヵ月，5年）	9.7	5.8	NS	406
	ゾレドロン酸（4 mg/6ヵ月，1年）	5.4	3.3	NS	407
	ゾレドロン酸（4 mg/6ヵ月，1年）	4.90	4.4	NS	404
	デノスマブ（60 mg/6ヵ月，2年）	7.6	3.6	NS	409
	デノスマブ（60 mg/6ヵ月，3年）	10.0	7.9	HR 0.5	410

無治療群と比較した差　NS：有意な変化なし，NR：報告されていない，HR：ハザード比

表6-12　前立腺がん患者の骨密度低下に対する薬物の効果（国内承認薬）

性ホルモン低下療法	治療薬	腰椎骨密度（%）	大腿骨骨密度（%）	骨折	文献
アンドロゲン遮断療法	アレンドロネート（70 mg/週，1年）	5.1	2.3	NS	411
アンドロゲン遮断療法	アレンドロネート（70 mg/週，1年）	3.6	NR	NR	412
LH-RHアゴニスト	パミドロネート（60 mg/12週，48週）	3.8	2.0	NS	413
アンドロゲン遮断療法	リセドロネート（35 mg/週，2年）	12.7	NR	NR	414
アンドロゲン遮断療法	ゾレドロン酸（4 mg/3ヵ月，1年）	7.8	3.9	NS	415
LH-RHアゴニスト	ゾレドロン酸（4 mg/年，1年）	7.1	2.6	NS	416
アンドロゲン遮断療法	ゾレドロン酸（4 mg/3ヵ月，1年）	6.70	3.80	NR	417
アンドロゲン遮断療法	ゾレドロン酸（4 mg/3ヵ月，1年）	9.18	NR	NR	418
アンドロゲン遮断療法	デノスマブ（60 mg/6ヵ月，2年）	6.7	3.9	HR 0.38	419
LH-RHアゴニスト	ラロキシフェン（60 mg/日，1年）	2.0	3.7	NS	420

無治療群と比較した差　NS：有意な変化なし，NR：報告されていない，HR：ハザード比

95％：CI 0.39～0.65），椎体骨折の減少（OR 0.53，95％ CI：0.33～0.85）が認められている[410]。

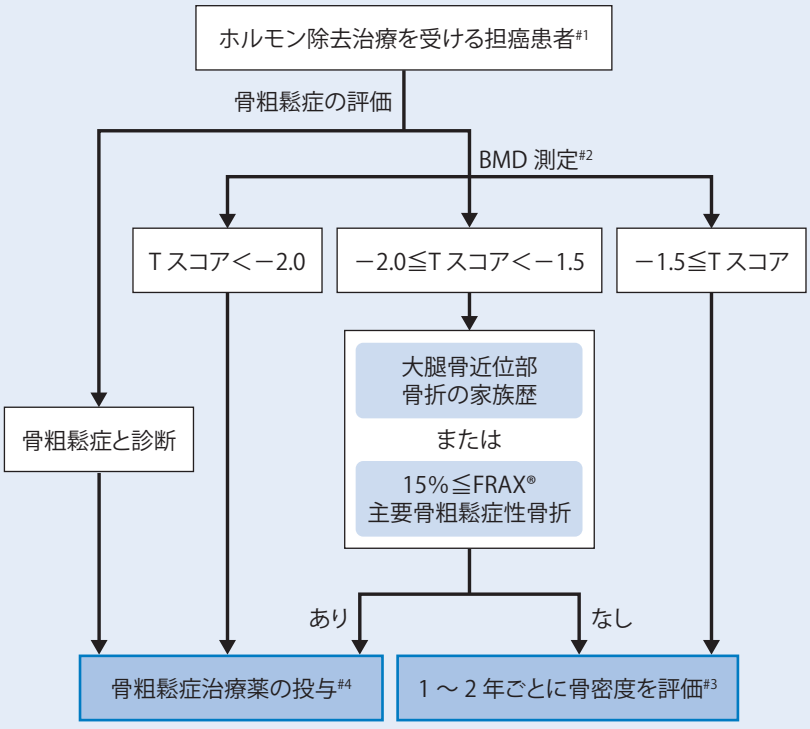
前立腺がんに対するADTにおいて，ビスホスホネート薬が骨折リスクを低下させることについては単独の試験では肯定的な報告はない。15試験2,634例のメタ解析では有意に骨折を抑制するとの報告があるが，骨転移症例が含まれている[424]。デノスマブが椎体骨折発生率を有意に低下させること（3年間で1.5％ vs. 3.9％）が報告されている[419]。さらに，トレミフェンが椎体骨折発生率を低下させることが報告されている（2年間で4.9％ vs. 2.5％）[425]。

Q 性ホルモン低下療法による骨粗鬆症の治療はどのように行うか

乳がん内分泌治療中の患者については米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology: ASCO）のガイドラインにおいて，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＜−2.5 SDで骨粗鬆症の治療を開始すべきとされている[426]。AIによる骨代謝障害については，骨密度だけではなく他の骨折リスクも加味して早めにビスホスホネート薬を使用すべきとされている[427]。前立腺がん内分泌治療に伴う骨密度低下についても同様に行うべきとされている[428]。

欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology: ESMO）によるがん患者のbone healthに関するガイドラインでは，AIや卵巣機能抑制を行っている乳がん患者あるいはADTを行っている前立腺がん患者において，骨密度のTスコア＜−2.0 SDまたは2つの危険因子をもつ患者については運動による介入，カルシウムおよびビタミンD摂取，デノスマブまたはビスホスホネート薬治療が推奨されている。Tスコア＞−2.0 SDの患者では，危険因子がない場合は運動，カルシウムおよびビタミンDの摂取が推奨されている。また，1～2年間隔で骨折リスクと骨密度を監視する必要があるとされている[429]。

日本骨代謝学会の「癌治療関連骨減少症（CTIBL）診療マニュアル」でも，同様のアルゴリズムが推奨されている（**図6-6**）。AIまたはADTを受け



#1：血清25-水酸化ビタミンD濃度や他の骨粗鬆症危険因子の評価を行うとともに運動の励行などの一般的対応を行う。
#2：腰椎BMDは骨折のない椎体のみの測定値を用い，L1-L4の2個以上で測定できない場合には腰椎は使用せず大腿骨BMDを用いる。
#3：アパルタミドやアビラテロン・プレドニゾロン併用など，強力なアンドロゲン作用の阻害によりCTIBLが急速に進行する可能性がある場合などではより頻回な測定を行う。
#4：テリパラチドなど原発性悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者の症状を悪化させる可能性のある薬剤を除く。ビスホスホネート薬，デノスマブを用いて良好な成績が報告されている。

図6-6　CTIBL患者マネジメントのアルゴリズム（文献3より引用）

CTIBL患者で骨粗鬆症の診断が既になされていれば，その診断に従って治療を行う。患者の腰椎または大腿骨近位部BMD Tスコア≧−1.5であれば，1～2年おきにBMDを評価する。患者のBMDが−2.0≦Tスコア＜−1.5でかつ大腿骨近位部骨折の家族歴があるか，またはFRAX®による10年間の骨折リスク評価が15%以上であれば骨粗鬆症治療薬を投与する。腰椎または大腿骨近位部BMD Tスコア＜−2.0の場合には，他の危険因子の有無にかかわらず骨粗鬆症治療薬を投与する。

ているすべての患者は，血清 25 水酸化ビタミン D レベルとその他の危険因子を評価し，適度な運動を行うことが推奨されている。骨密度 T スコア＜－2.0 SD，または T スコアが－2.0 ～－1.5 SD で大腿骨近位部骨折の家族歴がある，または FRAX® スコア≧ 15％の患者は，骨粗鬆症治療薬が推奨されている。ビスホスホネート薬，特にゾレドロン酸とデノスマブが推奨され，原発性または転移性悪性骨病変を悪化させる可能性のあるテリパラチドの使用は避けることが推奨されている[3]。

なお，がん治療におけるデノスマブならびにゾレドロン酸の投与量/投与間隔は骨粗鬆症に対するものとは異なる。

まとめ

乳がんおよび前立腺がんに対する内分泌療法は有意な骨密度低下を伴う。乳がんに対する AI については有意な骨折リスクの上昇を伴い，前立腺がんに対する ADT についても骨折の増加を伴う可能性が高い。

乳がんおよび前立腺がんに対する内分泌療法中の患者にビスホスホネート薬またはデノスマブを投与することにより骨密度は上昇する。

ビスホスホネート薬，デノスマブは乳がんに対する内分泌療法中の患者の骨折リスクを低下させる。前立腺がんに対する ADT 治療中の患者において，トレミフェンまたはデノスマブが骨折リスクを改善する。なお，ラロキシフェンならびにトレミフェンは男性骨粗鬆症に対しては保険適用外である。

c．その他の治療薬による骨粗鬆症

糖尿病治療薬

糖尿病は疾患自体が骨折リスクに影響するうえ，治療が長期間にわたるため，糖尿病治療薬が骨折リスクに与える影響についても検討されている[77, 430]。

1）チアゾリジン薬

チアゾリジン薬が活性化する peroxisome proliferator-activated receptor-γ（PPARγ）は，脂肪分化を促進するとともに骨形成を抑制する。臨床的な骨折リスクを上昇させることが A Diabetes Outcomes Progression Trial（ADOPT）試験においてはじめて報告された[431]。その後行われたメタ解析の結果，わが国で使用されているピオグリタゾンを含むチアゾリジン薬の使用により，末梢骨を中心に骨折が閉経後女性で増加することが報告された[432-435]。その一方，男性での影響は少ないとされている。国内での検討でも，閉経後女性においてチアゾリジン薬服用者は有意に椎体骨折有病率が高かったが，男性では非服用者との間に差を認めなかった[436]。日本で実施された多施設共同非盲検ランダム化並行群間試験である J-DOIT 3 試験のサブ解析では，女性の骨折発生率は無作為化 1 年後のピオグリタゾン投与と関連していた（HR 1.59，95％ CI：1.06 ～ 2.38，p = 0.025）[437]。

2）インクレチン関連薬

インクレチンは摂食に伴う食後高血糖を避けるために，小腸から分泌されるホルモンであるが，glucose-dependent insulinotropic peptide（GIP）と glucagon-like peptide（GLP）-1 および GLP-2 とが，骨代謝に対して正の作用を示す可能性が報告されている[438]。ジペプチジルペプチダーゼ-4（dipeptidyl peptidase: DPP-4）阻害薬は，GIP ならびに GLP-1 の分解酵素である DPP-4 を阻害することで，両者の血中濃度を上昇させる。

メタ解析の結果，DPP-4 阻害薬投与群は非投与群に対して 40％の骨折リスク低下（95％ CI：0.3 ～ 0.93）を示すとされた[439]。ただし少数例での RCT で，骨密度を上昇させ骨折抑制方向に作用するというデータはあるが[440]，実際の骨折発生率に差はなかったとする報告もある[441]。

GLP-1 は C 細胞刺激によるカルシトニン分泌を介して骨代謝に正の影響を与える可能性と，体

重減少による骨密度低下の両者の可能性が考えられる。GLP-1誘導体であるエキセナチドが，持効型インスリンアナログとの比較試験において，体重減少にもかかわらず骨密度を低下させないことが報告されている[442]。これまでの報告をまとめたシステマティックレビューでは，インクレチン関連薬により骨折発生率が低下すると証明されてはいないが，少なくとも骨に対する安全性は担保されていると考えられている[443]。

3）SGLT2阻害薬

Sodium-glucose cotransporter 2（SGLT2）阻害薬は，尿糖排泄を促進することで高血糖を是正するが，同時に尿中へのカルシウム排泄を促進することと，蛋白異化亢進によるサルコペニア，体重減少による荷重負荷の低減による骨密度低下の可能性が懸念されている。

メトホルミンを基礎薬とした，ダパグリフロジンのプラセボ対照の2年間の臨床研究では[444, 445]，骨密度，骨代謝マーカーの有意な変化は認めていない。その一方，カナグリフロジンを用いた臨床研究において，高齢患者での骨折リスクが上昇する可能性も報告されている[446]。しかしながら，カナダにおける38,994人のSGLT2阻害薬の新規患者と37,449人のDPP-4阻害薬の新規患者との間で骨折発生数に差がなかったと報告されており[447, 448]，少なくとも短期的には骨折リスクを上昇させないと考えられることが多い。メタ解析においても，プラセボもしくは実薬対照と比較してSGLT-2阻害薬は骨折リスクを上昇させなかった[449, 450]。さらに，長期間使用した場合の骨への影響については今後の検討課題である。

4）その他の糖尿病治療薬

わが国で使用されているそのほかの糖尿病治療薬としては，インスリン分泌促進薬としてスルホニル尿素薬とグリニド薬，インスリン抵抗性改善薬ビグアナイド薬とその構造類似薬イメグリミン，食後高血糖改善薬としてのαグルコシダーゼ阻害薬がある。

ビグアナイド薬の骨代謝への影響は，AMPキナーゼ活性化による正の作用とビタミンB_{12}吸収阻害による負の作用が考えられているが，骨折発生に関する臨床的に明らかなエビデンスは得られていない。そのほかの経口糖尿病治療薬については骨折リスクに対する科学的データに乏しい。インスリン使用者での骨折リスクの上昇が報告されているが，インスリンにより骨折リスクが上昇する訳ではないと考えられている[77]。

降圧薬

骨代謝は交感神経刺激による影響を強く受けるため，β遮断薬使用者では骨折リスクが約17％低下するとのメタ解析の結果が示されている[451, 452]。ループ利尿薬が尿中カルシウム排泄を促進することで，骨密度低下と骨折リスク上昇に寄与することが症例対照研究を中心に報告されてきた[453]。Women's Health Initiative（WHI）試験では，3年以上のループ利尿薬の使用は骨折リスクを高めた[454]。逆にサイアザイド系利尿薬は尿中カルシウム排泄を低下させ，4年間のRCTにおいてわずかな骨密度の上昇効果を示しており[451, 455]，メタ解析で骨折抑制効果が認められている[456]。

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の長期間の使用は骨密度の低下につながるとの報告もされたが[457-459]，骨折に関しては，ACE阻害薬使用者で増加しないとの報告が多い[451, 460-462]。アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）では骨折抑制のデータが報告され[463]，メタ解析の結果でも特に男性において全骨折と大腿骨近位部骨折数が低下していた[183]。その一方，骨折抑制効果を認めなかったとする報告もある[461, 462]。α遮断薬ならびにカルシウム拮抗薬では骨折発生への影響は報告されていない。

脂質異常症治療薬

HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は，骨芽細胞への酸化ストレスの減弱，骨形成蛋白の増加につながることが報告されており[464]，症例対照研究や観察研究のメタ解析において骨折リスクの低下が報告されている[465, 466]。しかしながら，スタチンによる前向きRCTにおいては，スタチンの骨折抑制効果を含めた臨床的効果は明らかとはならず[467, 468]，現在の臨床用量のスタチンは骨折予防を目的に使用するだけのエビデンスには乏しい。その一方，脳卒中発症後の患者での骨折発生率の低下[469]が報告されており，投与された対象によっては一定の骨折予防効果を認める可能性はある。なお，スタチン以外の脂質異常症治療薬では，フィブラート系薬剤は骨折発生に影響しな

かったと報告されている[470]。そのほかの脂質異常症治療薬も骨代謝に対する明らかな影響は知られていない。

抗肥満薬に分類されるリパーゼ阻害薬は脂質の吸収阻害を介して体重減少をもたらすが，減量の影響とともにカルシウムとビタミンDの吸収阻害による骨代謝への影響について懸念されている。オルリスタットの短期投与は，骨・ミネラル代謝に大きな影響を与えず[471]，また1年間の投与では，ミネラル吸収阻害によると考えられる骨代謝マーカーの上昇を認めたが，対照群と比較して骨密度の低下を認めなかった[472]。しかしながら，ともに比較的若年者での短期間の検討である。

抗精神病薬

抗不安薬，睡眠薬ならびに抗うつ薬の使用による骨折リスクの上昇が知られている[459, 473]。うつ病そのものが転倒を含めた骨折の危険因子となるが[474, 475]，特に選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI）はメタ解析の結果，骨密度，抑うつなどの因子で補正しても有意な骨折増加を示した[476]。台湾からの報告でも現在のSSRI使用者は非使用者に比べて大腿骨近位部骨折のリスクが2.17倍（95％CI：1.60～2.93）高いとの報告もされている[477]。セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI）も含めた10年間のコホート研究では，50歳以上のSSRI/SNRI使用者の骨折リスクは1.68倍と報告された[478]。抗痙攣薬は肝臓でのビタミンD代謝促進や易転倒性により，骨折リスクを上昇させると報告されてきた[479]。さらには，ガバペンチンやレベチラセタムなどのチトクロームP450に作用しない新規の抗痙攣薬でも骨折リスクが上昇するとの報告もされている[480]。最近の症例対照研究では，骨折に寄与する他の臨床的危険因子で調整しても男女ともに抗痙攣薬使用者での骨折リスクは高いとしている[481]。しかしながら，個々の薬物の骨折危険因子としての重要度については，年齢，性別，薬物の用量，投与期間ならびに併存疾患にも影響を受けるため，正確なリスク評価にはさらに検討を重ねるべきである。

プロトンポンプ阻害薬

プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor: PPI）による骨折リスク上昇の機序はカルシウム吸収の低下，マグネシウム吸収の低下，ビタミンB_{12}吸収の低下などにより骨代謝への悪影響が懸念されているが，骨密度の低下に対する知見は一定しない[482]。4つのコホート研究と6つの症例対照研究を用いたメタ解析の結果では，大腿骨近位部骨折，椎体骨折ならびに前腕骨骨折の増加が示されたが，時間依存性の増加は認めていない[483]。しかしながら，最近行われたメタ解析の結果でも骨折リスク上昇が認められ，PPIの長期間の使用による骨への影響は留意すべき事項と考えられる[484]。

抗凝固薬

長期間にわたるヘパリンの使用が骨折リスクを高めるとの報告に始まり，その後，低分子量ヘパリンのほうが安全性は高いのではないかとの報告もされたが[485]，その評価はまだ定まっていない[486]。透析患者における低分子量ヘパリンは非分画型ヘパリンに対して骨折リスクを下げなかったとの報告もされている[487]。

ワルファリンは閉経後女性において椎体と肋骨の骨折リスクを上昇させるという報告と，変化がないという報告がある[488, 489]。高齢男性でも影響がなかったとする報告もある[490]。しかしながら，心房細動に対してdirect oral anticoagulant（DOAC）で治療した患者とワルファリンで治療した患者とを比較したメタ解析で，DOAC使用者は18％骨折リスクが低下していたことから[491]，骨に対してはワルファリンよりもDOACのほうが安全な可能性がある。

低用量アスピリンは，抗凝固作用に加え抗炎症作用が期待され，閉経後女性と高齢男性を対象としたメタ解析の結果，全骨折の17％の減少が報告された[492]。ただし，骨密度については統計学的な有意差を認めていない。

免疫抑制薬

自己免疫性疾患に対して生物学的製剤が使用される場合が増加しているが，古典的な抗リウマチ薬を使用した患者群では，生物学的製剤による治療を受けた群と比較して骨折リスクが高いとの報

告もある[493]。関節リウマチを中心に用いられるメトトレキサートは，*in vitro* で骨芽細胞誘導を減弱し，脂肪細胞誘導を促進することから，骨折リスクを高めることが懸念されるが[494]，非ステロイド系抗リウマチ薬同士での比較では，メトトレキサートは他の薬物と骨折リスクにおいて同等であったとの報告がある[495]。WHI 試験でもメトトレキサート，スルファサラジン，ヒドロキシクロロキンの 3 剤ならびにそれらの併用において，骨折発生率に差がなかったと報告されている[496]。

臓器移植後の免疫抑制薬として用いられるカルシニューリン阻害薬（シクロスポリン，タクロリムス）は，低マグネシウム血症による二次性副甲状腺機能亢進症を引き起こすほか，破骨細胞を刺激し骨吸収を促進する可能性が報告されている[497, 496]。その一方，その使用によりステロイド薬の使用量を減少させることができるため，臨床的インパクトには乏しいとの考え方もある[499, 500]。

第 6 章文献

1） Cianferotti L, Cipriani C, Corbetta S, et al. Bone quality in endocrine diseases: determinants and clinical relevance. J Endocrinol Invest 2023; 46: 1283-304.
2） Rolvien T, Amling M. Disuse Osteoporosis: Clinical and Mechanistic Insights. Calcif Tissue Int 2022; 110: 592-604.
3） Fukumoto S, Soen S, Taguchi T, et al. Management manual for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): position statement of the JSBMR. J Bone Miner Metab 2020; 38: 141-4.
4） Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28: iv52-iv61.
5） Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, et al. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2010; 105: 2680-6.
6） Kendler DL, Body JJ, Brandi ML, et al. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. Osteoporos Int 2018; 29: 2597-610.
7） Torregrosa JV, Ferreira AC, Cucchiari D, et al. Bone Mineral Disease After Kidney Transplantation. Calcif Tissue Int 2021; 108: 551-60.
8） Löfdahl E, Rådegran G, Fagher K. Bone health and cardiac transplantation. Best Pract Res Clin Rheumatol 2022; 36: 101770.
9） Ho OTW, Ng WCA, Ow ZGW, et al. Bisphosphonate therapy after liver transplant improves bone mineral density and reduces fracture rates: an updated systematic review and meta-analysis. Transpl Int 2021; 34: 1386-96.
10） 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.
11） 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.
12） Tauchmanovà 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.
13） Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5808-13.
14） Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. Ann Intern Med 2007; 147: 541-8.
15） Hofbauer LC, Hamann C, Ebeling PR. Approach to the patient with secondary osteoporosis. Eur J Endocrinol 2010; 162: 1009-20.
16） Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9: 215-33.
17） Wang J, Yao M, Xu JH, et al. Bisphosphonates for prevention of osteopenia in kidney-transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. Osteoporos Int 2016; 27: 1683-90.
18） Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, et al. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev 2019; 10: CD005015.
19） Cejka D, Benesch T, Krestan C, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. Am J Transplant 2008; 8: 1864-70.
20） Bonani M, Frey D, de Rougemont O, et al. Infections in De Novo Kidney Transplant Recipients Treated With the RANKL Inhibitor Denosumab. Transplantation 2017; 101: 2139-2145.
21） 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.
22） 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.
23） 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.
24) 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.
25) 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.
26) 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.
27) 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.
28) Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. Am J Kidney Dis 2008; 51: 38-44.
29) 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.
30) 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.
31) 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.
32) 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.
33) 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.
34) 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.
35) 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.
36) 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.
37) 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.
38) López AM, Pena MA, Hernández R, et al. Fracture risk in patients with prostate cancer on androgen deprivation therapy. Osteoporos Int 2005; 16: 707-11.
39) 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.
40) Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. JAMA 2011; 305: 2184-92.
41) Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. J Bone Miner Res 2022; 37: 2293-314.
42) Yeh MW, Zhou H, Adams AL, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism: An Observational Study. Ann Intern Med 2016; 164: 715-23.
43) Orr LE, Zhou H, Zhu CY, et al. Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. Surgery 2020; 167: 144-8.
44) Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 3319-25.
45) Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate therapy in men with primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2009; 15: 705-13.
46) Tournis S, Fakidari E, Dontas I, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab 2014; 32: 151-8.
47) Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. Endocrine 2020; 69: 642-9.
48) Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, et al. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. J Am Geriatr Soc 2018; 66: 518-24.
49) Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, et al. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. Rev Endocr Metab Disord 2022; 23: 485-501.
50) Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 611-29.
51) Minetto M, Reimondo G, Osella G, et al. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. Osteoporos Int 2004; 15: 855-61.

52）Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, et al. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. Endocr J 2003; 50: 1-7.
53）Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. J Bone Miner Res 2011; 26: 1816-21.
54）Notsu M, Yamauchi M, Yamamoto M, et al. Primary Aldosteronism as a Risk Factor for Vertebral Fracture. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1237-43.
55）Wu VC, Chang CH, Wang CY, et al. Risk of Fracture in Primary Aldosteronism: A Population-Based Cohort Study. J Bone Miner Res 2017; 32: 743-52.
56）Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk--a meta-analysis. Thyroid 2003; 13: 585-93.
57）Takedani K, Notsu M, Yamauchi M, et al. Graves' disease and vertebral fracture: Possible pathogenic link in postmenopausal women. Clin Endocrinol (Oxf) 2020; 93: 204-11.
58）Daya NR, Fretz A, Martin SS, et al. Association Between Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk. JAMA Netw Open 2022; 5: e2240823.
59）Abrahamsen B, Jørgensen HL, Laulund AS, et al. Low serum thyrotropin level and duration of suppression as a predictor of major osteoporotic fractures-the OPENTHYRO register cohort. J Bone Miner Res 2014; 29: 2040-50.
60）Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med 2001; 134: 561-8.
61）Thong EP, Herath M, Weber DR, et al. Fracture risk in young and middle-aged adults with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 89: 314-23.
62）Shevroja E, Reginster JY, Lamy O, et al. Update on the clinical use of trabecular bone score (TBS) in the management of osteoporosis: results of an expert group meeting organized by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), and the International Osteoporosis Foundation (IOF) under the auspices of WHO Collaborating Center for Epidemiology of Musculoskeletal Health and Aging. Osteoporos Int 2023; 34: 1501-29.
63）Majumdar SR, Leslie WD, Lix LM, et al. Longer Duration of Diabetes Strongly Impacts Fracture Risk Assessment: The Manitoba BMD Cohort. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 4489-96.
64）Janghorbani M, Feskanich D, Willett WC, et al. Prospective study of diabetes and risk of hip fracture: the Nurses' Health Study. Diabetes Care 2006; 29: 1573-8.
65）Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. Bone 2020; 137: 115457.
66）Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, et al. High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control: the Rotterdam Study. Diabetes Care 2013; 36: 1619-28.
67）Conway BN, Long DM, Figaro MK, et al. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2016; 115: 47-53.
68）Hung YC, Lin CC, Chen HJ, et al. Severe hypoglycemia and hip fracture in patients with type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. Osteoporos Int 2017; 28: 2053-60.
69）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.
70）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.
71）Patsch JM, Burghardt AJ, Yap SP, et al. Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. J Bone Miner Res 2013; 28: 313-24.
72）Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, et al. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. Osteoporos Int 2014; 25: 1969-73.
73）Hygum K, Starup-Linde J, Harsløf T, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Diabetes mellitus, a state of low bone turnover - a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2017; 176: R137-57.
74）Starup-Linde J, Vestergaard P. Biochemical bone turnover markers in diabetes mellitus - A systematic review. Bone 2016; 82: 69-78.
75）Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum osteocalcin/bone-specific alkaline phosphatase ratio is a predictor for the presence of vertebral fractures in men with type 2 diabetes. Calcif Tissue Int 2009; 85: 228-34.
76）Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al. Adiponectin is associated with changes in bone markers during glycemic control in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3031-7.
77）Ferrari SL, Abrahamsen B, Napoli N, et al. for the Bone and Diabetes Working Group of IOF. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. Osteoporos Int 2018; 29: 2585-96.
78）日本骨粗鬆症学会 生活習慣病における骨折リスク評価委員会．生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2019 年版．ライフサイエンス出版; 2019.
79）Eastell R, Vittinghoff E, Lui LY, et al. Diabetes mellitus and the benefit of antiresorptive therapy on fracture risk. J Bone Miner Res 2022; 37: 2121-31.
80）Anagnostis P, Paschou SA, Gkekas NN, et al. Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Endocrine 2018; 60: 373-83.

81） Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Study of Osteoporotic Features Research Group. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 32-8.
82） Schousboe JT, Morin SN, Kline GA, et al. Differential risk of fracture attributable to type 2 diabetes mellitus according to skeletal site. Bone 2022; 154: 116220.
83） Wang J, You W, Jing Z, et al. Increased risk of vertebral fracture in patients with diabetes: a meta-analysis of cohort studies. Int Orthop 2016; 40: 1299-307.
84） Wang H, Ba Y, Xing Q, et al. Diabetes mellitus and the risk of fractures at specific sites: a meta-analysis. BMJ Open 2019; 9: e024067.
85） Vilaca T, Walsh J, Eastell R. Discordant pattern of peripheral fractures in diabetes: a meta-analysis on the risk of wrist and ankle fractures. Osteoporos Int 2019; 30: 135-43.
86） 日本腎臓学会. CKD診療ガイド2012. 東京医学社; 2012.
87） Kurajoh M, Inaba M, Nagata Y, et al. Association of cystatin C- and creatinine-based eGFR with osteoporotic fracture in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: sarcopenia as risk for fracture. J Bone Miner Metab 2019; 37: 282-91.
88） Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, et al. Minimodeling reduces the rate of cortical bone loss in patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis 2007; 49: 440-51.
89） 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.
90） Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. Kidney Int 2014; 86: 810-8.
91） 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.
92） Shidara K, Inaba M, Okuno S, et al. Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. Calcif Tissue Int 2008; 82: 278-87.
93） Maeno Y, Inaba M, Okuno S, et al. Significant association of fracture of the lumbar spine with mortality in female hemodialysis patients: a prospective observational study. Calcif Tissue Int 2009; 85: 310-6.
94） 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.
95） 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.
96） Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. J Bone Miner Metab 2013; 31: 315-21.
97） Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int 2017; 92: 26-36.
98） Sato M, Inaba M, Yamada S, et al. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. J Bone Miner Metab 2021; 39: 1082-90.
99） Miyaoka D, Imanishi Y, Ohara M, et al. Impaired residual renal function predicts denosumab-induced serum calcium decrement as well as increment of bone mineral density in non-severe renal insufficiency. Osteoporos Int 2019; 30: 241-9.
100） 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会. COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン2022 第6版. メディカルレビュー社; 2022.
101） Skajaa N, Laugesen K, Horváth-Puhó E, et al. Comorbidities and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. BMJ Open Respir Res 2023; 10: e001798.
102） Decramer M, Janssens W, Miravitlles M. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2012; 379: 1341-51.
103） Burgel PR, Escamilla R, Perez T, et al. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. Respir Med 2013; 107: 233-41.
104） 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.
105） Regan EA, Radcliff TA, Henderson WG, et al. Improving hip fractures outcomes for COPD patients. COPD 2013; 10: 11-9.
106） Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, et al. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34: 209-18.
107） Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 637-48.
108） Chen YW, Ramsook AH, Coxson HO, et al. Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis in Individuals With COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest 2019; 156: 1092-110.
109） Kanis JA. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporos Int 1994; 4: 368-81.
110） Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, et al. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. J Bone Miner Res 2011; 26: 561-8.
111） Watanabe R, Tanaka T, Aita K, et al. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. J Bone Miner Metab 2015; 33: 392-400.
112） Inoue D, Inoue R. Mechanisms of osteoporosis associated with chronic obstructive pulmonary disease.

J Bone Miner Metab 2024; 42: 428-37.
113) Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR, et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. Osteoporos Int 2020; 31: 687-97.
114) Watanabe R, Tai N, Hirano J, et al. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporos Int 2018; 29: 615-23.
115) Kulak CA, Borba VC, Jorgetti V, et al. Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease. J Bone Miner Res 2010; 25: 1931-40.
116) Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2017; 389: 1931-40.
117) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, et al. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. J Bone Miner Metab 2017; 35: 1-5.
118) Zhu M, Wang T, Wang C, et al. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 2597-607.
119) Jolliffe DA, Stefanidis C, Wang Z, et al. Vitamin D Metabolism Is Dysregulated in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2020; 202: 371-82.
120) Maes K, Serré J, Mathyssen C, et al. Targeting Vitamin D Deficiency to Limit Exacerbations in Respiratory Diseases: Utopia or Strategy With Potential? Calcif Tissue Int 2020; 106: 76-87.
121) Janssens W, Mathieu C, Boonen S, et al. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease: a vicious circle. Vitam Horm 2011; 86: 379-99.
122) Færk G, Çolak Y, Afzal S, et al. Low concentrations of 25-hydroxyvitamin D and long-term prognosis of COPD: a prospective cohort study. Eur J Epidemiol 2018; 33: 567-77.
123) Mattila T, Vasankari T, Rissanen H, et al. Airway obstruction, serum vitamin D and mortality in a 33-year follow-up study. Eur J Clin Nutr 2019; 73: 1024-32.
124) Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, et al. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study. Respir Med 2012; 106: 861-70.
125) Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Med 2013; 45: 91-6.
126) Rafiq R, Aleva FE, Schrumpf JA, et al. PRECOVID-study group. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2022; 116: 491-9.
127) Papaioannou A, Parkinson W, Ferko N, et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada. Osteoporos Int 2003; 14: 913-7.
128) Kjensli A, Falch JA, Ryg M, et al. High prevalence of vertebral deformities in COPD patients: relationship to disease severity. Eur Respir J 2009; 33: 1018-24.
129) Dennison EM, Compston JE, Flahive J, et al. GLOW Investigators. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Bone 2012; 50: 1288-93.
130) Morden NE, Sullivan SD, Bartle B, et al. Skeletal health in men with chronic lung disease: rates of testing, treatment, and fractures. Osteoporos Int 2011; 22: 1855-62.
131) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ 2012; 344: e3427.
132) de Vries F, van Staa TP, Bracke MS, et al. Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. Eur Respir J 2005; 25: 879-84.
133) Smith BJ, Laslett LL, Pile KD, et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density. Chron Respir Dis 2004; 1: 131-7.
134) Adami G, Gatti D, Rossini M, et al. Risk of fracture in women with glucocorticoid requiring diseases is independent from glucocorticoid use: An analysis on a nation-wide database. Bone 2024; 179: 116958.
135) Tse G, Emmanuel B, Ariti C, et al. A Long-Term Study of Adverse Outcomes Associated With Oral Corticosteroid Use in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2023; 18: 2565-80.
136) Tanaka Y, Soen S, Hirata S, et al. The 2023 Guidelines for the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. J Bone Miner Metab 2024; 42: 143-54.
137) Lee AL, Goldstein RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2015; 10: 1935-49.
138) Xiaomei W, Hang X, Lingling L, et al. Bone metabolism status and associated risk factors in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Cell Biochem Biophys 2014; 70: 129-34.
139) Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoprotein inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. J Bone Miner Res 1999; 14: 2067-78.
140) Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. J Bone Miner Res 2001; 16: 182-8.
141) Huang MS, Lu J, Ivanov Y, et al. Hyperlipidemia impairs osteoanabolic effects of PTH. J Bone Miner Res

2008; 23: 1672-9.
142) Sage AP, Lu J, Atti E, et al. Hyperlipidemia induces resistance to PTH bone anabolism in mice via oxidized lipids. J Bone Miner Res 2011; 26: 1197-206.
143) Tintut Y, Parhami F, Tsingotjidou A, et al. 8-Isoprostaglandin E2 enhances receptor-activated NFkappa B ligand (RANKL)-dependent osteoclastic potential of marrow hematopoietic precursors via the cAMP pathway. J Biol Chem 2002; 277: 14221-6.
144) 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.
145) Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, et al. Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. Am J Clin Nutr 2006; 83: 146-54.
146) Makovey J, Chen JS, Hayward C, et al. Association between serum cholesterol and bone mineral density. Bone 2009; 44: 208-13.
147) Xiao F, Peng P, Gao S, et al. Inverse association between low-density lipoprotein cholesterol and bone mineral density in young- and middle-aged people: The NHANES 2011-2018. Front Med (Lausanne) 2022; 9: 929709.
148) Yamaguchi T, Sugimoto T, Yano S, et al. Plasma lipids and osteoporosis in postmenopausal women. Endocr J 2002; 49: 211-7.
149) Kim J, Ha J, Jeong C, et al. Bone mineral density and lipid profiles in older adults: a nationwide cross-sectional study. Osteoporos Int 2023; 34: 119-128.
150) Solomon DH, Avorn J, Canning CF, et al. Lipid levels and bone mineral density. Am J Med 2005; 118: 1414.
151) Chen YY, Wang WW, Yang L, et al. Association between lipid profiles and osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2018; 22: 1-9.
152) Zhao H, Li Y, Zhang M, et al. Blood lipid levels in patients with osteopenia and osteoporosis:a systematic review and meta-analysis. J Bone Miner Metab 2021; 39: 510-20.
153) Kang J, Zhao S, Wu X, et al. The association of lipid metabolism with bone metabolism and the role of human traits: a Mendelian randomization study. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1271942.
154) Zheng J, Brion MJ, Kemp JP, et al. The Effect of Plasma Lipids and Lipid-Lowering Interventions on Bone Mineral Density: A Mendelian Randomization Study. J Bone Miner Res 2020; 35: 1224-35.
155) Ghorabi S, Shab-Bidar S, Sadeghi O, et al. Lipid Profile and Risk of Bone Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Endocr Res 2019; 44: 168-84.
156) Chang PY, Gold EB, Cauley JA, et al. Triglyceride Levels and Fracture Risk in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 3297-305.
157) Kunutsor SK, Laukkanen JA. The interplay between circulating high-density lipoprotein, age and fracture risk: a new cohort study and systematic meta-analysis. Geroscience 2023; 45: 2727-41.
158) Chen H, Shao Z, Gao Y, et al. Are blood lipids risk factors for fracture? Integrative evidence from instrumental variable causal inference and mediation analysis using genetic data. Bone 2020; 131: 115174.
159) Barzilay JI, Buzkova P, Kuller LH, et al. The Association of Lipids and Lipoproteins with Hip Fracture Risk: The Cardiovascular Health Study. Am J Med 2022; 135: 1101-8.
160) Hou X, Zhang N, Guo L, et al. Cumulative exposure to remnant cholesterol and the risk of fragility fractures: a longitudinal cohort study. Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 14: 1251344.
161) Shi R, Mei Z, Zhang Z, et al. Effects of Statins on Relative Risk of Fractures for Older Adults: An Updated Systematic Review With Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc 2019; 20: 1566-78.
162) Martini N, Streckwall L, McCarthy AD. Osteoporosis and vascular calcifications. Endocr Connect 2023; 12: e230305.
163) Rochette L, Meloux A, Rigal E, et al. The Role of Osteoprotegerin in Vascular Calcification and Bone Metabolism: The Basis for Developing New Therapeutics. Calcif Tissue Int 2019; 105: 239-51.
164) Gebre AK, Lewis JR, Leow K, et al. Abdominal Aortic Calcification, Bone Mineral Density, and Fractures: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2023; 78: 1147-54.
165) Barzilay JI, Buzkova P, Cauley JA, et al. The associations of subclinical atherosclerotic cardiovascular disease with hip fracture risk and bone mineral density in elderly adults. Osteoporos Int 2018; 29: 2219-30.
166) Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res 2017; 32: 1126-35.
167) Asaba Y, Ito M, Fumoto T, et al. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. J Bone Miner Res 2009; 24: 241-50.
168) Elefteriou F, Ahn JD, Takeda S, et al. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. Nature 2005; 434: 514-20.
169) Takeda S, Elefteriou F, Levasseur R, et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. Cell 2002; 111: 305-17.
170) Yang S, Nguyen ND, Center JR, et al. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. Osteoporos Int 2014; 25: 97-103.
171) Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, et al. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet 1999; 354: 971-5.
172) Mussolino ME, Gillum RF. Bone mineral density and hypertension prevalence in postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Ann Epidemiol 2006; 16: 395-9.

173）Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, et al. Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2003; 18: 784-90.
174）Li S, Li L, Feng A, et al. The role of hypertension in bone mineral density among males older than 50 years and postmenopausal females: evidence from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2010. Front Public Health 2023; 11: 1142155.
175）Liu S, Wu S, Bao X, et al. Changes in Blood Pressure is Associated with Bone Loss in US Adults: A Cross-Sectional Study from NHANES 2005-2018. Calcif Tissue Int 2024; 114: 276-85.
176）Li C, Zeng Y, Tao L, et al. Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. Osteoporos Int 2017; 28: 2309-18.
177）Sennerby U, Farahmand B, Ahlbom A, et al. Cardiovascular diseases and future risk of hip fracture in women. Osteoporos Int 2007; 18: 1355-62.
178）Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. Arch Intern Med 2008; 168: 735-40.
179）Xiao F, Qu X, Zhai Z, et al. Association between loop diuretic use and fracture risk. Osteoporos Int 2015; 26: 775-84.
180）LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, et al. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2000; 133: 516-26.
181）Bokrantz T, Schiöler L, Boström KB, et al. Antihypertensive drug classes and the risk of hip fracture: results from the Swedish primary care cardiovascular database. J Hypertens 2020; 38: 167-75.
182）Pérez-Castrillón JL, De Luis DA, Duenas-Laita A. Are beta-blockers useful in the prevention of osteoporotic fractures? Eur Rev Med Pharmacol Sci 2009; 13: 157-62.
183）Wu J, Wang M, Guo M, et al. Angiotensin Receptor Blocker is Associated with a Lower Fracture Risk: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Clin Pract 2022; 2022: 7581110.
184）Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18001.
185）Tanaka Y. Rheumatoid arthritis. Inflamm Regen 2020; 40: 20.
186）Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023; 82: 3-18.
187）Tanaka Y. Clinical immunity in bone and joints. J Bone Miner Metab 2019; 37: 2-8.
188）Tanaka Y. Managing Osteoporosis and Joint Damage in Patients with Rheumatoid Arthritis: An Overview. J Clin Med 2021; 10: 1241.
189）Wysham KD, Baker JF, Narla R. Osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis - risk factors. Best Pract Res Clin Rheumatol 2022; 36: 101757.
190）Ishida O, Furuya T, Inoue E, et al. Risk factors for established vertebral fractures in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Results from a large prospective observational cohort study. Mod Rheumatol 2015; 25: 373-8.
191）Furuya T, Inoue E, Hosoi T, et al. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. Osteoporos Int 2013; 24: 1257-65.
192）Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, et al. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2013; 32: 1081-7.
193）Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2022; 12: 15844.
194）Tong JJ, Xu SQ, Zong HX, et al. Prevalence and risk factors associated with vertebral osteoporotic fractures in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2020; 39: 357-64.
195）Jin S, Hsieh E, Peng L, et al. Incidence of fractures among patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2018; 29: 1263-1275.
196）Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. Arthritis Rheum 2000; 43: 522-30.
197）van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, et al. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54: 3104-12.
198）Theander L, Jacobsson LTH, Turesson C. Osteoporosis-related fractures in men and women with established and early rheumatoid arthritis: predictors and risk compared with the general population. BMC Rheumatol 2023; 7: 28.
199）Palmowski A, Boyadzhieva Z, Nielsen SM, et al. Sex and age do not modify the association between glucocorticoids and bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Arthritis Res Ther 2023; 25: 98.
200）Gómez-Vaquero C, Hernández JL, Olmos JM, et al. OsteoResSer Working Group of the Spanish Society of Rheumatology. High incidence of clinical fragility fractures in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. A case-control study. Bone 2023; 168: 116654.
201）Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, et al. Biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs and the risk of non-vertebral osteoporotic fractures in patients with

rheumatoid arthritis aged 50 years and over. Osteoporos Int 2013; 24: 2483-92.
202） Sonomoto K, Nakayamada S, Fujino Y, et al. Biological/targeted synthetic DMARDs do not arrest bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter prospective observational study. Rheumatology (Oxford) 2023 Nov 2:kead579. doi: 10.1093/rheumatology/kead579.
203） Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol 2017; 69: 1521-37.
204） 日本骨代謝学会 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023. 南山堂; 2023.
205） Tanaka Y, Soen S, Ishiguro N, et al. Identifying the preferable rheumatoid arthritis subgroups for intervention with the anti-RANKL antibody denosumab to reduce progression of joint destruction. RMD Open 2020; 6: e001249.
206） Tanaka Y, Ohira T. Mechanisms and therapeutic targets for bone damage in rheumatoid arthritis, in particular the RANK-RANKL system. Curr Opin Pharmacol 2018; 40: 110-9.
207） Inoue K, Shiomi K, Higashide S, et al. Metabolic bone disease following gastrectomy: assessment by dual energy X-ray absorptiometry. Br J Surg 1992; 79: 321-4.
208） Heiskanen JT, Kröger H, Pääkkönen M, et al. Bone mineral metabolism after total gastrectomy. Bone 2001; 28: 123-7.
209） Liedman B, Bosaeus I, Mellström D, et al. Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study. Scand J Gastroenterol 1997; 32: 1090-5.
210） Schmiedl A, Schwille PO, Stühler C, et al. Low bone mineral density after total gastrectomy in males: a preliminary report emphasizing the possible significance of urinary net acid excretion, serum gastrin and phosphorus. Clin Chem Lab Med 1999; 37: 739-44.
211） Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, et al. Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. Calcif Tissue Int 2000; 66: 119-22.
212） Lim JS, Kim SB, Bang HY, et al. High prevalence of osteoporosis in patients with gastric adenocarcinoma following gastrectomy. World J Gastroenterol 2007; 13: 6492-7.
213） Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, et al. A review of postgastrectomy bone disease. J Gastroenterol Hepatol 1992; 7: 639-45.
214） Rino Y, Yamamoto Y, Wada N, et al. Changes in vitamin D after gastrectomy. Gastric Cancer 2007; 10: 228-33.
215） Schinke T, Schilling AF, Baranowsky A, et al. Impaired gastric acidification negatively affects calcium homeostasis and bone mass. Nat Med 2009; 15: 674-81.
216） Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. JBMR Plus 2018; 2: 121-33.
217） Chamberlain C, Terry R, Shtayyeh T, et al. Recognizing postoperative nutritional complications of bariatric surgery in the primary care patient: a narrative review. J Osteopath Med 2021; 121: 105-12.
218） Schafer AL, Weaver CM, Black DM, et al. Intestinal Calcium Absorption Decreases Dramatically After Gastric Bypass Surgery Despite Optimization of Vitamin D Status. J Bone Miner Res 2015; 30: 1377-85.
219） Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P, et al. Calcium absorption may be affected after either sleeve gastrectomy or Roux-en-Y gastric bypass in premenopausal women: a 2-y prospective study. Am J Clin Nutr 2018; 108: 24-32.
220） Vilarrasa N, San José P, García I, et al. Evaluation of bone mineral density loss in morbidly obese women after gastric bypass: 3-year follow-up. Obes Surg 2011; 21: 465-72.
221） Chakhtoura MT, Nakhoul NN, Shawwa K, et al. Hypovitaminosis D in bariatric surgery: A systematic review of observational studies. Metabolism 2016; 65: 574-85.
222） Wongdee K, Rodrat M, Teerapornpuntakit J, et al. Factors inhibiting intestinal calcium absorption: hormones and luminal factors that prevent excessive calcium uptake. J Physiol Sci 2019; 69: 683-96.
223） Frederiksen KD, Hanson S, Hansen S, et al. Bone Structural Changes and Estimated Strength After Gastric Bypass Surgery Evaluated by HR-pQCT. Calcif Tissue Int 2016; 98: 253-62.
224） Muschitz C, Kocijan R, Marterer C, et al. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 891-901.
225） Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98: 541-9.
226） O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, et al. Long-Term Outcomes After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis of Weight Loss at 10 or More Years for All Bariatric Procedures and a Single-Centre Review of 20-Year Outcomes After Adjustable Gastric Banding. Obes Surg 2019; 29: 3-14.
227） Blom-Høgestøl IK, Mala T, Kristinsson JA, et al. Changes in Bone Marrow Adipose Tissue One Year After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Prospective Cohort Study. J Bone Miner Res 2019; 34: 1815-23.
228） Modi AC, Zeller MH, Xanthakos SA, et al. Adherence to vitamin supplementation following adolescent bariatric surgery. Obesity (Silver Spring) 2013; 21: E190-5.
229） Shapses SA, Sukumar D. Bone metabolism in obesity and weight loss. Annu Rev Nutr 2012; 32: 287-309.
230） Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J Orthop Surg Res 2011; 6: 30.
231） Ensrud KE, Fullman RL, Barrett-Connor E, et al. for the Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Voluntary weight reduction in older men

increases hip bone loss: the osteoporotic fractures in men study. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1998-2004.
232) Von Thun NL, Sukumar D, Heymsfield SB, et al. Does bone loss begin after weight loss ends? Results 2 years after weight loss or regain in postmenopausal women. Menopause 2014; 21: 501-8.
233) Williams SE, Cooper K, Richmond B, et al. Perioperative management of bariatric surgery patients: focus on metabolic bone disease. Cleve Clin J Med 2008; 75: 333-49.
234) Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, et al. Bone Health following Bariatric Surgery: Implications for Management Strategies to Attenuate Bone Loss. Adv Nutr 2018; 9: 114-127.
235) Gregory NS. The Effects of Bariatric Surgery on Bone Metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 2017; 46: 105-16.
236) Saad R, Habli D, El Sabbagh R, et al. Bone Health Following Bariatric Surgery: An Update. J Clin Densitom 2020; 23: 165-81.
237) Li W, Lin D, Chen J, et al. Role of Mechanical Stimuli in Oral Implantation. J Biosci Med 2014; 2: 63-8.
238) Muschitz C, Kocijan R, Haschka J, et al. The Impact of Vitamin D, Calcium, Protein Supplementation, and Physical Exercise on Bone Metabolism After Bariatric Surgery: The BABS Study. J Bone Miner Res 2016; 31: 672-82.
239) Kazakia GJ, Tjong W, Nirody JA, et al. The influence of disuse on bone microstructure and mechanics assessed by HR-pQCT. Bone 2014; 63: 132-40.
240) Maïmoun L, Fattal C, Micallef JP, et al. Bone loss in spinal cord-injured patients: from physiopathology to therapy. Spinal Cord 2006; 44: 203-10.
241) Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, et al. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. J Bone Miner Res 1998; 13: 1594-601.
242) Villareal DT, Fontana L, Weiss EP, et al. Bone mineral density response to caloric restriction-induced weight loss or exercise-induced weight loss: A randomized controlled trial. Arch Intern Med ; 166: 2502-10.
243) Giusti V, Gasteyger C, Suter M, et al. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. Int J Obes (Lond) 2005; 29: 1429-35.
244) Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3933-51.
245) Pluskiewicz W, Bużga M, Holéczy P, et al. Bone mineral changes in spine and proximal femur in individual obese women after laparoscopic sleeve gastrectomy: a short-term study. Obes Surg 2012; 22: 1068-76.
246) Lindeman KG, Greenblatt LB, Rourke C, et al. Longitudinal 5-Year Evaluation of Bone Density and Microarchitecture After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 4104-12.
247) Krez AN, Stein EM. The Skeletal Consequences of Bariatric Surgery. Curr Osteoporos Rep 2020; 18: 262-72.
248) Kim TY, Shoback DM, Black DM, et al. Increases in PYY and uncoupling of bone turnover are associated with loss of bone mass after gastric bypass surgery. Bone 2020; 131: 115115.
249) Sloth B, Holst JJ, Flint A, et al. Effects of PYY_{1-36} and PYY_{3-36} on appetite, energy intake, energy expenditure, glucose and fat metabolism in obese and lean subjects. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: E1062-8.
250) le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. Endocrinology 2006; 147: 3-8.
251) Wong IP, Driessler F, Khor EC, et al. Peptide YY regulates bone remodeling in mice: a link between gut and skeletal biology. PLoS One 2012; 7: e40038.
252) Lee NJ, Nguyen AD, Enriquez RF, et al. Osteoblast specific Y1 receptor deletion enhances bone mass. Bone 2011; 48: 461-7.
253) Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, et al. Ghrelin. Mol Metab 2015; 4: 437-60.
254) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. Nature 1999; 402: 656-60.
255) Camiña JP, Carreira MC, El Messari S, et al. Desensitization and endocytosis mechanisms of ghrelin-activated growth hormone secretagogue receptor 1a. Endocrinology 2004; 145: 930-40.
256) Sun Y, Wang P, Zheng H, et al. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 4679-84.
257) Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. J Bone Miner Res 2005; 20: 790-8.
258) van der Velde M, van der Eerden BC, Sun Y, et al. An age-dependent interaction with leptin unmasks ghrelin' s bone-protective effects. Endocrinology 2012; 153: 3593-602.
259) Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density after sleeve gastrectomy or gastric bypass: relationships with variations in vitamin D, ghrelin, and adiponectin levels. Obes Surg 2014; 24: 877-84.
260) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002; 346: 1623-30.
261) Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 1998; 395: 763-70.
262) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med 1996; 334: 292-5.
263) Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. Metabolism 2015; 64: 105-13.
264) Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits

bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell 2000; 100: 197-207.
265) Thomas T, Burguera B. Is leptin the link between fat and bone mass? J Bone Miner Res 2002; 17: 1563-9.
266) Whipple T, Sharkey N, Demers L, et al. Leptin and the skeleton. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57: 701-11.
267) Hamrick MW. Leptin, bone mass, and the thrifty phenotype. J Bone Miner Res 2004; 19: 1607-11.
268) Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, et al. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. J Bone Miner Res 2005; 20: 994-1001.
269) Liu K, Liu P, Liu R, et al. Relationship between serum leptin levels and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Clin Chim Acta 2015; 444: 260-3.
270) Oshima K, Nampei A, Matsuda M, et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. Biochem Biophys Res Commun 2005; 331: 520-6.
271) Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet 2002; 360: 57-8.
272) Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A, et al. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2003; 52: 1274-8.
273) Biver E, Salliot C, Combescure C, et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 2703-13.
274) Carrasco F, Ruz M, Rojas P, et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. Obes Surg 2009; 19: 41-6.
275) Bruno C, Fulford AD, Potts JR, et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 159-66.
276) Bredella MA, Greenblatt LB, Eajazi A, et al. Effects of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on bone mineral density and marrow adipose tissue. Bone 2017; 95: 85-90.
277) Ivaska KK, Huovinen V, Soinio M, et al. Changes in bone metabolism after bariatric surgery by gastric bypass or sleeve gastrectomy. Bone 2017; 95: 47-54.
278) Mônaco-Ferreira DV, Leandro-Merhi VA, Aranha NC, et al. Vitamin D deficiency and paratohommonium increase in late postoperative gastric bypass in Roux-en-Y. Arq Bras Cir Dig 2018; 31: e1407.
279) Zhong Q, Itokawa T, Sridhar S, et al. Effects of glucose-dependent insulinotropic peptide on osteoclast function. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: E543-8.
280) Rao RS, Kini S. GIP and bariatric surgery. Obes Surg 2011; 21: 244-52.
281) Brakta S, Chorich LP, Kim HG, et al. Long-Term Follow-Up and Treatment of a Female With Complete Estrogen Insensitivity. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 1478-88.
282) Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, et al. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. Circulation 1994; 90: 786-91.
283) Guney E, Kisakol G, Ozgen G, et al. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. Obes Surg 2003; 13: 383-8.
284) Jäckle K, Kolb JP, Schilling AF, et al. Analysis of low-dose estrogen on callus BMD as measured by pQCT in postmenopausal women. BMC Musculoskelet Disord 2020; 21: 693.
285) Rinonapoli G, Ruggiero C, Meccariello L, et al. Osteoporosis in Men: A Review of an Underestimated Bone Condition. Int J Mol Sci 2021; 22: 2105.
286) Svartberg J, Agledahl I, Figenschau Y, et al. Testosterone treatment in elderly men with subnormal testosterone levels improves body composition and BMD in the hip. Int J Impot Res 2008; 20: 378-87.
287) Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. Clin Interv Aging 2016; 11: 1317-24.
288) Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, et al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. Fertil Steril 2008; 90: 897-904.
289) Vettor R, Milan G, Rossato M, et al. Review article: adipocytokines and insulin resistance. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 Suppl: 3-10.
290) Botella-Carretero JI, Balsa JA, Gómez-Martin JM, et al. Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. J Endocrinol Invest 2013; 36: 227-32.
291) Woodard G, Ahmed S, Podelski V, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on testosterone and prostate-specific antigen. Br J Surg 2012; 99: 693-8.
292) Cherif R, Mahjoub F, Sahli H, et al. Positive Association of Obesity and Insulin Resistance With Bone Mineral Density in Tunisian Postmenopausal Women. J Clin Densitom 2018; 21: 163-71.
293) Napoli N, Conte C, Pedone C, et al. Effect of Insulin Resistance on BMD and Fracture Risk in Older Adults. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104: 3303-10.
294) Thomas T, Burguera B, Melton LJ 3rd, et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. Bone 2001; 29: 114-20.
295) Yüksel O, Dökmetaş HS, Topcu S, et al. Relationship between bone mineral density and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Bone Miner Metab 2001; 19: 257-62.
296) Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia 2012; 55: 1890-901.
297) Xu XJ, Apovian C, Hess D, et al. Improved Insulin Sensitivity 3 Months After RYGB Surgery Is Associated With Increased Subcutaneous Adipose Tissue AMPK

Activity and Decreased Oxidative Stress. Diabetes 2015; 64: 3155-9.
298） Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. J Bone Miner Res 2014; 29: 1507-18.
299） Yu EW, Bouxsein ML, Putman MS, et al. Two-year changes in bone density after Roux-en-Y gastric bypass surgery. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 1452-9.
300） Hansen S, Jørgensen NR, Hermann AP, et al. Continuous decline in bone mineral density and deterioration of bone microarchitecture 7 years after Roux-en-Y gastric bypass surgery. Eur J Endocrinol 2020; 182: 303-11.
301） Scibora LM. Skeletal effects of bariatric surgery: examining bone loss, potential mechanisms and clinical relevance. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 1204-13.
302） Ko BJ, Myung SK, Cho KH, et al. Relationship Between Bariatric Surgery and Bone Mineral Density: a Meta-analysis. Obes Surg 2016; 26: 1414-21.
303） Schafer AL, Kazakia GJ, Vittinghoff E, et al. Effects of Gastric Bypass Surgery on Bone Mass and Microarchitecture Occur Early and Particularly Impact Postmenopausal Women. J Bone Miner Res 2018; 33: 975-986.
304） Hofsø D, Hillestad TOW, Halvorsen E, et al. Bone Mineral Density and Turnover After Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass: A Randomized Controlled Trial (Oseberg). J Clin Endocrinol Metab 2021; 106: 501-11.
305） Guerrero-Pérez F, Casajoana A, Gómez-Vaquero C, et al. Changes in Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes After Different Bariatric Surgery Procedures and the Role of Gastrointestinal Hormones. Obes Surg 2020; 30: 180-88.
306） Paccou J, Martignène N, Lespessailles E, et al. Gastric Bypass But Not Sleeve Gastrectomy Increases Risk of Major Osteoporotic Fracture: French Population-Based Cohort Study. J Bone Miner Res 2020; 35: 1415-23.
307） Khalid SI, Omotosho PA, Spagnoli A, et al. Association of Bariatric Surgery With Risk of Fracture in Patients With Severe Obesity. JAMA Netw Open 2020; 3: e207419.
308） Zhang Q, Chen Y, Li J, et al. A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk. Obes Rev 2018; 19: 728-36.
309） Lalmohamed A, de Vries F, Bazelier MT, et al. Risk of fracture after bariatric surgery in the United Kingdom: population based, retrospective cohort study. BMJ 2012; 345: e5085.
310） Maghrabi AH, Wolski K, Abood B, et al. Two-year outcomes on bone density and fracture incidence in patients with T2DM randomized to bariatric surgery versus intensive medical therapy. Obesity (Silver Spring) 2015; 23: 2344-8.
311） Douglas IJ, Bhaskaran K, Batterham RL, et al. Bariatric Surgery in the United Kingdom: A Cohort Study of Weight Loss and Clinical Outcomes in Routine Clinical Care. PLoS Med 2015; 12: e1001925.
312） Nakamura KM, Haglind EG, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. Osteoporos Int 2014; 25: 151-8.
313） Yu EW, Lee MP, Landon JE, et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Adjustable Gastric Banding. J Bone Miner Res 2017; 32: 1229-36.
314） Yu EW, Kim SC, Sturgeon DJ, et al. Fracture Risk After Roux-en-Y Gastric Bypass vs Adjustable Gastric Banding Among Medicare Beneficiaries. JAMA Surg 2019; 154: 746-753.
315） Lu CW, Chang YK, Chang HH, et al. Fracture Risk After Bariatric Surgery: A 12-Year Nationwide Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e2087.
316） Ahlin S, Peltonen M, Sjöholm K, et al. Fracture risk after three bariatric surgery procedures in Swedish obese subjects: up to 26 years follow-up of a controlled intervention study. J Intern Med 2020; 287: 546-57.
317） Ablett AD, Boyle BR, Avenell A. Fractures in Adults After Weight Loss from Bariatric Surgery and Weight Management Programs for Obesity: Systematic Review and Meta-analysis. Obes Surg 2019; 29: 1327-42.
318） Axelsson KF, Werling M, Eliasson B, et al. Fracture Risk After Gastric Bypass Surgery: A Retrospective Cohort Study. J Bone Miner Res 2018; 33: 2122-31.
319） Javanainen M, Penttilä A, Mustonen H, et al. A Retrospective 2-Year Follow-up of Late Complications Treated Surgically and Endoscopically After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass (LRYGB) and Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LSG) for Morbid Obesity. Obes Surg 2018; 28: 1055-62.
320） Prieto-Alhambra D, Premaor MO, Fina Avilés F, et al. The association between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2012; 27: 294-300.
321） Lacombe J, Cairns BJ, Green J, et al. Million Women Study collaborators. The Effects of Age, Adiposity, and Physical Activity on the Risk of Seven Site-Specific Fractures in Postmenopausal Women. J Bone Miner Res 2016; 31: 1559-68.
322） Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. Pediatr Clin North Am 2009; 56: 1105-21.
323） Wei JH, Lee WJ, Chong K, et al. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. Obes Surg 2018; 28: 798-804.
324） Tardio V, Blais JP, Julien AS, et al. Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Before and After Biliopancreatic Diversion. Obes Surg 2018; 28: 1886-94.
325） Liu C, Wu D, Zhang JF, et al. Changes in Bone Metabolism in Morbidly Obese Patients After Bariatric Surgery: A Meta-Analysis. Obes Surg 2016; 26: 91-7.
326） Wolf E, Utech M, Stehle P, et al. Preoperative micronutrient status in morbidly obese patients before undergoing bariatric surgery: results of a cross-sectional study. Surg Obes Relat Dis 2015; 11: 1157-63.
327） Sánchez A, Rojas P, Basfi-Fer K, et al. Micronutrient Deficiencies in Morbidly Obese Women Prior to

Bariatric Surgery. Obes Surg 2016; 26: 361-8.
328) de Luis DA, Pacheco D, Izaola O, et al. Micronutrient status in morbidly obese women before bariatric surgery. Surg Obes Relat Dis 2013; 9: 323-7.
329) Nicoletti CF, Morandi Junqueira-Franco MV, dos Santos JE, et al. Protein and amino acid status before and after bariatric surgery: a 12-month follow-up study. Surg Obes Relat Dis 2013; 9: 1008-12.
330) Bavaresco M, Paganini S, Lima TP, et al. Nutritional course of patients submitted to bariatric surgery. Obes Surg 2010; 20: 716-21.
331) Moize V, Geliebter A, Gluck ME, et al. Obese patients have inadequate protein intake related to protein intolerance up to 1 year following Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 2003; 13: 23-8.
332) Chou JJ, Lee WJ, Almalki O, et al. Dietary Intake and Weight Changes 5 Years After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. Obes Surg 2017; 27: 3240-6.
333) Clark GR, Duncan EL. The genetics of osteoporosis. Br Med Bull 2015; 113: 73-81.
334) Boudin E, Fijalkowski I, Hendrickx G, et al. Genetic control of bone mass. Mol Cell Endocrinol 2016; 432: 3-13.
335) Tauer JT, Robinson ME, Rauch F. Osteogenesis Imperfecta: New Perspectives From Clinical and Translational Research. JBMR Plus 2019; 3: e10174.
336) Thomas IH, DiMeglio LA. Advances in the Classification and Treatment of Osteogenesis Imperfecta. Curr Osteoporos Rep 2016; 14: 1-9.
337) Osteogenesis imperfecta & Ehlers-Danlos syndrome variant databases. https://collagen.le.ac.uk
338) Ohata Y, Takeyari S, Nakano Y, et al. Comprehensive genetic analyses using targeted next-generation sequencing and genotype-phenotype correlations in 53 Japanese patients with osteogenesis imperfecta. Osteoporos Int 2019; 30: 2333-42.
339) Marom R, Zhang B, Washington ME, et al. Undiagnosed Diseases Network. Dominant negative variants in *KIF5B* cause osteogenesis imperfecta via down regulation of mTOR signaling. PLoS Genet 2023; 19: e1011005.
340) 難病情報センター. 骨形成不全症（指定難病 274）. https://www.nanbyou.or.jp/entry/4568
341) 日本小児内分泌学会薬事委員会. 骨形成不全症の診療ガイドライン. 日児誌 2006；110：1468-71.
342) Glorieux FH, Devogelaer JP, Durigova M, et al. BPS 804 Anti-Sclerostin Antibody in Adults With Moderate Osteogenesis Imperfecta: Results of a Randomized Phase 2a Trial. J Bone Miner Res 2017; 32: 1496-504.
343) Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. Cell 2001; 107: 513-23.
344) Xiao H, Tong Y, Zhu Y, et al. Familial Exudative Vitreoretinopathy-Related Disease-Causing Genes and Norrin/β-Catenin Signal Pathway: Structure, Function, and Mutation Spectrums. J Ophthalmol 2019; 2019: 5782536.
345) Tan LO, Lim SY, Vasanwala RF. Primary osteoporosis in children. BMJ Case Rep 2017; 2017: bcr2017220700.
346) Imerci A, Canbek U, Haghari S, et al. Idiopathic juvenile osteoporosis: A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep 2015; 9: 127-9.
347) Patel RM, Nagamani SC, Cuthbertson D, et al. A cross-sectional multicenter study of osteogenesis imperfecta in North America - results from the linked clinical research centers. Clin Genet 2015; 87: 133-40.
348) Folkestad L, Hald JD, Ersbøll AK, et al. Fracture Rates and Fracture Sites in Patients With Osteogenesis Imperfecta: A Nationwide Register-Based Cohort Study. J Bone Miner Res 2017; 32: 125-34.
349) Storoni S, Verdonk SJE, Zhytnik L, et al. From Genetics to Clinical Implications: A Study of 675 Dutch Osteogenesis Imperfecta Patients. Biomolecules 2023; 13: 281.
350) Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. Nat Rev Endocrinol 2020; 16: 437-47.
351) Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, et al. Secondary Osteoporosis. Endocr Rev 2022; 43: 240-313.
352) Chiodini I, Falchetti A, Merlotti D, et al. Updates in epidemiology, pathophysiology and management strategies of glucocorticoid-induced osteoporosis. Expert Rev Endocrinol Metab 2020; 15: 283-98.
353) Hartmann K, Koenen M, Schauer S, et al. Molecular Actions of Glucocorticoids in Cartilage and Bone During Health, Disease, and Steroid Therapy. Physiol Rev 2016; 96: 409-47.
354) Soen S, Tanaka Y. Glucocorticoid-induced osteoporosis: skeletal manifestations of glucocorticoid use and 2004 Japanese Society for Bone and Mineral Research-proposed guidelines for its management. Mod Rheumatol 2005; 15: 163-8.
355) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2002; 13: 777-87.
356) Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, et al. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. J Intern Med 2003; 254: 486-93.
357) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. J Bone Miner Metab 2014; 32: 337-50.
358) Amiche MA, Albaum JM, Tadrous M, et al. Efficacy of osteoporosis pharmacotherapies in preventing fracture among oral glucocorticoid users: a network meta-analysis. Osteoporos Int 2016; 27: 1989-98.
359) Ding L, Hu J, Wang D, et al. Efficacy and Safety of First- and Second-Line Drugs to Prevent Glucocorticoid-Induced Fractures. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105: 600-13.
360) Liu Z, Zhang M, Shen Z, et al. Efficacy and safety of 18 anti-osteoporotic drugs in the treatment of patients with osteoporosis caused by glucocorticoid: A network meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS

One 2020; 15: e0243851.
361）Deng J, Silver Z, Huang E, et al. Pharmacological prevention of fractures in patients undergoing glucocorticoid therapies: a systematic review and network meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2021; 60: 649-57.
362）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.
363）Herath M, Langdahl B, Ebeling PR, et al. Challenges in the diagnosis and management of glucocorticoid-induced osteoporosis in younger and older adults. Clin Endocrinol (Oxf) 2022; 96: 460-74.
364）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2015年版. ライフサイエンス出版；2015.
365）Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 1998; 351: 1451-67.
366）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.
367）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.
368）Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, et al. NCCN Guidelines® Insights: Breast Cancer, Version 4.2023. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21: 594-608.
369）Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol 2021; 32: 1571-81.
370）Spring LM, Wander SA, Andre F, et al. Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. Lancet 2020; 395: 817-27.
371）Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2023; 21: 1067-96.
372）Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020; 31: 1119-34.
373）Mitsiades N, Kaochar S. Androgen receptor signaling inhibitors: post-chemotherapy, pre-chemotherapy and now in castration-sensitive prostate cancer. Endocr Relat Cancer 2021; 28: T19-T38.
374）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.
375）Sverrisdóttir 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.
376）Shapiro CL, 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.
377）Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69: 73-82.
378）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.
379）Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. ATAC/LATTE investigators. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2010; 11: 1135-41.
380）Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. N Engl J Med 2009; 361: 766-76.
381）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.
382）Lee YK, Lee EG, Kim HY, et al. Osteoporotic Fractures of the Spine, Hip, and Other Locations after Adjuvant Endocrine Therapy with Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients: a Meta-analysis. J Korean Med Sci 2020; 35: e403.
383）Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. TEXT and SOFT Investigators. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014; 371: 107-18.
384）Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, et al. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Urol 2000; 163: 181-6.
385）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.
386）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.
387）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.
388）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.
389) 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.
390) Wallander M, Axelsson KF, Lundh D, et al. Patients with prostate cancer and androgen deprivation therapy have increased risk of fractures-a study from the fractures and fall injuries in the elderly cohort (FRAILCO). Osteoporos Int 2019; 30: 115-25.
391) 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.
392) Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER Investigators. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2020; 382: 2197-206.
393) Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. SPARTAN Investigators. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med 2018; 378: 1408-18.
394) Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1235-46.
395) Saad F, Armstrong AJ, Neal Shore, et al. Olaparib Monotherapy or in Combination with Abiraterone for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) and a BRCA Mutation. Target Oncol 2025; 20: 445-66.
396) Saarto T, Blomqvist C, Välimäki 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.
397) 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.
398) Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG). 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.
399) 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.
400) Greenspan SL, Vujevich KT, Brufsky A, et al. Prevention of bone loss with risedronate in breast cancer survivors: a randomized, controlled clinical trial. Osteoporos Int 2015; 26: 1857-64.
401) Markopoulos C, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, et al. Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. Breast Cancer Res 2010; 12: R24.
402) Rhee Y, Song K, Park S, et al. Efficacy of a combined alendronate and calcitriol agent (Maxmarvil®) in Korean postmenopausal women with early breast cancer receiving aromatase inhibitor: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Endocr J 2013; 60: 167-72.
403) 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.
404) Takahashi S, Iwase T, Kohno N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal Japanese women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 12-month results. Breast Cancer Res Treat 2012; 133: 685-93.
405) 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.
406) Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole (ZO-FAST study): final 60-month results. Ann Oncol 2013; 24: 398-405.
407) Llombart A, Frassoldati A, Paija O, et al. Immediate Administration of Zoledronic Acid Reduces Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer: 12-month analysis of the E-ZO-FAST trial. Clin Breast Cancer 2012; 12: 40-8.
408) Anagha PP, Sen S. The efficacy of bisphosphonates in preventing aromatase inhibitor induced bone loss for postmenopausal women with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Oncol 2014; 2014: 625060.
409) 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.
410) Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386: 433-43.
411) 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.
412) Klotz LH, McNeill IY, Kebabdjian M, et al. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. Eur Urol 2013; 63: 927-35.

413）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.
414）Choo R, Lukka H, Cheung P, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled, trial of risedronate for the prevention of bone mineral density loss in nonmetastatic prostate cancer patients receiving radiation therapy plus androgen deprivation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 85: 1239-45.
415）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.
416）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.
417）Ryan CW, Huo D, Demers LM, et al. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. J Urol 2006; 176: 972-8; discussion 978.
418）Bhoopalam N, Campbell SC, Moritz T, et al. Intravenous zoledronic acid to prevent osteoporosis in a veteran population with multiple risk factors for bone loss on androgen deprivation therapy. J Urol 2009; 182: 2257-64.
419）Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2009; 361: 745-55.
420）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.
421）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.
422）Wilson C, Bell R, Hinsley S, et al. Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study. Eur J Cancer 2018; 94: 70-8.
423）Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncologist 2013; 18: 353-61.
424）Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis 2012; 15: 36-44.
425）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.
426）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.
427）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.
428）Saylor PJ, Rumble RB, Tagawa S, et al. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline. J Clin Oncol 2020; 38: 1736-43.
429）Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2020; 31: 1650-1663.
430）Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. Endocr Rev 2015; 36: 194-213.
431）Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Diabetes Care 2008; 31: 845-51.
432）McDonough AK, Rosenthal RS, Cao X, et al. The effect of thiazolidinediones on BMD and osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4: 507-13.
433）Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180: 32-9.
434）Habib ZA, Havstad SL, Wells K, et al. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 592-600.
435）Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. Bone 2014; 68: 115-23.
436）Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. J Bone Miner Metab 2010; 28: 554-60.
437）Sasako T, Ueki K, Miyake K, et al. Effect of a Multifactorial Intervention on Fracture in Patients With Type 2 Diabetes: Subanalysis of the J-DOIT3 Study. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106: e2116-e2128.
438）Ceccarelli E, Guarino EG, Merlotti D, et al. Beyond glycemic control in diabetes mellitus: effects of incretin-based therapies on bone metabolism. Front Endocrinol (Lausanne) 2013; 4: 73.
439）Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Care 2011; 34: 2474-6.
440）Bunck MC, Poelma M, Eekhoff EM, et al. Effects of vildagliptin on postprandial markers of bone resorption and calcium homeostasis in recently diagnosed, well-controlled type 2 diabetes patients. J Diabetes 2012; 4: 181-5.
441）Mosenzon O, Wei C, Davidson J, et al. Incidence of

Fractures in Patients With Type 2 Diabetes in the SAVOR-TIMI 53 Trial. Diabetes Care 2015; 38: 2142-50.
442) Bunck MC, Eliasson B, Cornér A, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2011; 13: 374-7.
443) Viggers R, Rasmussen NH, Vestergaard P. Effects of Incretin Therapy on Skeletal Health in Type 2 Diabetes-A Systematic Review. JBMR Plus 2023; 7: e10817.
444) Ljunggren Ö, Bolinder J, Johansson L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 990-9.
445) Bolinder J, Ljunggren Ö, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. Diabetes Obes Metab 2014; 16: 159-69.
446) Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 157-66.
447) Cowan A, Jeyakumar N, Kang Y, et al. Fracture Risk of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2022; 17: 835-42.
448) Alkabbani W, Gamble JM. Active-comparator restricted disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection studies of chronic disease medications: An example using sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors. Br J Clin Pharmacol 2023; 89: 431-9.
449) Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019; 9: e022577.
450) Zhuo M, Hawley CE, Paik JM, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors With Fracture Risk in Older Adults With Type 2 Diabetes. JAMA Netw Open. 2021; 4: e2130762.
451) Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, et al. Use of beta-blockers and risk of fractures. JAMA 2004; 292: 1326-32.
452) Yang S, Nguyen ND, Eisman JA, et al. Association between beta-blockers and fracture risk: a Bayesian meta-analysis. Bone 2012; 51: 969-74.
453) Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. Ann Intern Med 1991; 115: 1-6.
454) Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2009; 169: 132-40.
455) Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, et al. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. Osteoporos Int 2007; 18: 479-86.
456) Wiens M, Etminan M, Gill SS, et al. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a meta-analysis of observational studies. J Intern Med 2006; 260: 350-62.
457) Kwok T, Leung J, Zhang YF, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men? Osteoporos Int 2012; 23: 2159-67.
458) Zhang YF, Qin L, Leung PC, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor use on bone loss in elderly Chinese. J Bone Miner Metab 2012; 30: 666-73.
459) Masunari N, Fujiwara S, Nakata Y, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor and benzodiazepine intake on bone loss in older Japanese. Hiroshima J Med Sci 2008; 57: 17-25.
460) Butt DA, Mamdani M, Gomes T, et al. Risk of Osteoporotic Fractures With Angiotensin Ⅱ Receptor Blockers Versus Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertensive Community-Dwelling Elderly. J Bone Miner Res 2014; 29: 2483-8.
461) Kunutsor SK, Blom AW, Whitehouse MR, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and risk of fractures: a prospective cohort study and meta-analysis of published observational cohort studies. Eur J Epidemiol 2017; 32: 947-59.
462) Holloway-Kew KL, Betson AG, Anderson KB, et al. Fracture Risk and Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Ⅱ Receptor Blockers. Calcif Tissue Int 2022; 111: 396-408.
463) Solomon DH, Mogun H, Garneau K, et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. J Bone Miner Res 2011; 26: 1561-7.
464) Mundy G, Garrett R, Harris S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. Science 1999; 286: 1946-9.
465) Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. Arch Intern Med 2004; 164: 146-52.
466) Hatzigeorgiou C, Jackson JL. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors and osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005; 16: 990-8.
467) Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS, et al. Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4671-7.
468) Peña JM, Aspberg S, MacFadyen J, et al. Statin therapy and risk of fracture: results from the JUPITER randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015; 175: 171-7.
469) Lin SM, Wang JH, Liang CC, et al. Statin Use Is Associated With Decreased Osteoporosis and Fracture Risks in Stroke Patients. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 3439-48.
470) Sheu A, O' Connell RL, Jenkins AJ, et al. Factors

associated with fragility fractures in type 2 diabetes: An analysis of the randomised controlled Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Metab Res Rev 2023; 39: e3631.
471) Pace DG, Blotner S, Guerciolini R. Short-term orlistat treatment does not affect mineral balance and bone turnover in obese men. J Nutr 2001; 131: 1694-9.
472) Gotfredsen A, Westergren Hendel H, Andersen T. Influence of orlistat on bone turnover and body composition. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25: 1154-60.
473) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics, sedatives, antidepressants, neuroleptics and the risk of fracture. Osteoporos Int 2006; 17: 807-16.
474) Aloumanis K, Mavroudis K. The "depressive" face of osteoporosis and the "osteoporotic" face of depression. Hormones (Athens) 2013; 12: 350-62.
475) Wu Q, Liu B, Tonmoy S. Depression and risk of fracture and bone loss: an updated meta-analysis of prospective studies. Osteoporos Int 2018; 29: 1303-12.
476) Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. Osteoporos Int 2012; 23: 365-75.
477) Hung SC, Lin CH, Hung HC, et al. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Case-Control Study in Taiwan. J Am Med Dir Assoc 2017; 18: 350-4.
478) Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). Osteoporos Int 2014; 25: 1473-81.
479) Petty SJ, O' Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. Osteoporos Int 2007; 18: 129-42.
480) Lee R, Lyles K, Sloane R, et al. The association of newer anticonvulsant medications and bone mineral density. Endocr Pract 2012 Sep 14. doi: 10.4158/EP12119. OR
481) Chandrasekaran V, Stuart AL, Pasco JA, et al. Anticonvulsant use and fracture: a case-control study. J Musculoskelet Neuronal Interact 2021; 21: 422-8.
482) Aleraij S, Alhowti S, Ferwana M, et al. Effect of proton pump inhibitors on bone mineral density: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Bone Rep 2020; 13: 100732.
483) Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Am J Gastroenterol 2011; 106: 1209-18.
484) Alanazi AS, Almutairi H, Gupta JK, et al. Osseous implications of proton pump inhibitor therapy: An umbrella review. Bone Rep 2024; 20: 101741.
485) Pettilä V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. Thromb Haemost 2002; 87: 182-6.
486) Lefkou E, Khamashta M, Hampson G, et al. Review: Low-molecular-weight heparin-induced osteoporosis and osteoporotic fractures: a myth or an existing entity? Lupus 2010; 19: 3-12.
487) Harrak H, René E, Alsalemi N, et al. Osteoporotic fracture rates in chronic hemodialysis and effect of heparin exposure: a retrospective cohort study. BMC Nephrol 2020; 21: 261.
488) Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, et al. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. Osteoporos Int 1999; 9: 441-8.
489) Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1998; 128: 829-32.
490) Woo C, Chang LL, Ewing SK, et al. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. J Am Geriatr Soc 2008; 56: 1171-6.
491) Xie X, Liu Y, Li J, et al. Fracture risks in patients with atrial fibrillation treated with different oral anticoagulants: a meta-analysis and systematic review. Age Ageing 2022; 51: afab264.
492) Barker AL, Soh SE, Sanders KM et al. Aspirin and fracture risk: a systematic review and exploratory meta-analysis of observational studies. BMJ Open. 2020; 10: e026876.
493) Kao FC, Hsu YC, Tu YK, et al. Long-Term Use of Immunosuppressive Agents Increased the Risk of Fractures in Patients with Autoimmune Diseases: An 18-Year Population-Based Cohort Study. Biomedicines 2023; 11: 2764.
494) Georgiou KR, Scherer MA, Fan CM, et al. Methotrexate chemotherapy reduces osteogenesis but increases adipogenic potential in the bone marrow. J Cell Physiol 2012; 227: 909-18.
495) Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, et al. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. J Bone Miner Res 2012; 27: 789-96.
496) Carbone L, Vasan S, Elam R, et al. The Association of Methotrexate, Sulfasalazine, and Hydroxychloroquine Use With Fracture in Postmenopausal Women With Rheumatoid Arthritis: Findings From the Women's Health Initiative. JBMR Plus 2020; 4: e10393.
497) Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. Am J Kidney Dis 2013; 61: 310-25.
498) Bozkaya G, Nart A, Uslu A, et al. Impact of calcineurin inhibitors on bone metabolism in primary kidney transplant patients. Transplant Proc 2008; 40: 151-5.
499) Monegal A, Navasa M, Guañabens N, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. Calcif Tissue Int 2001; 68: 83-6.
500) Chang JW, Yang HH, Lin NC, et al. Risk factors for fractures following liver transplantation: a population-based cohort study. Ann Med 2023; 55: 2230871.

第7章 骨粗鬆症管理の向上に向けた取組みとリエゾンサービス

A．骨粗鬆症リエゾンサービス®と骨折リエゾンサービス

骨粗鬆症リエゾンサービス®の定義と設立経緯

骨粗鬆症リエゾンサービス®（OLS）は日本骨粗鬆症学会が策定・定義した名称である。海外で骨折リエゾンサービス（FLS）が実施され，その有用性が高く評価されていたことから，わが国にFLSを導入するにあたり，2011年5月に骨粗鬆症リエゾンサービス®委員会を立ち上げたことに始まる。FLSが脆弱性骨折患者の二次性骨折予防のみが目的であるのに対し，OLSはFLSに加えて，診療所や地域での一次性骨折予防もその活動に包含すると定義されている（図7-1）[1]。

骨粗鬆症マネージャー®はOLSの役割を担う骨粗鬆症に関する知識を有するメディカルスタッフで，2015年から日本骨粗鬆症学会でその認定制度が開始された。その認定対象は，病院・診療所・介護サービス施設／事業所・薬局・臨床検査センター・自治体・保健所・教育機関などに所属して，実際に医療・保健・教育活動に従事し，医療に関する国家資格を有する，医師，歯科医師以外の者である。したがって骨粗鬆症マネージャー®は看護師のほか，理学療法士，薬剤師，管理栄養士など多職種が担う。

骨粗鬆症リエゾンサービス®活動

1）活動の場

OLSでの骨粗鬆症マネージャー®の活動の場は，病院，診療所，地域社会と幅広い（図7-2）。骨折治療を実施する急性期病院や回復期リハビリテーション病院の骨粗鬆症マネージャー®は，主に骨折治療後のFLSに携わる。診療所では，脆弱性骨折後患者や骨折歴のない患者の骨粗鬆症治療の継続とともに，他疾患で通院中の患者の骨折リスクの評価を実施する。地域では住民に対する啓発と教育，骨粗鬆症検診の普及も骨粗鬆症マネージャー®の重要な役割である。

2）治療率，検診率の改善

骨粗鬆症によって発生する脆弱性骨折の重篤性とその予防についての市民啓発は，OLSの重要な活動である。「骨折」は小児期から青壮年期では，スポーツ活動時や労働災害などで生じることが多

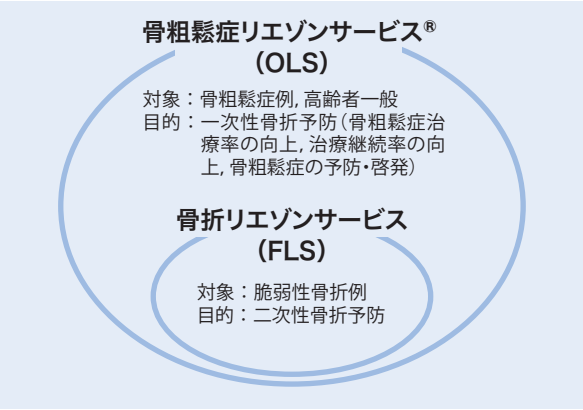


図7-1　骨粗鬆症リエゾンサービス®（OLS）の定義
（文献1より作成）
骨粗鬆症リエゾンサービス®（OLS）はFLSによる二次性骨折予防に加えて，一次性骨折予防も包含する。

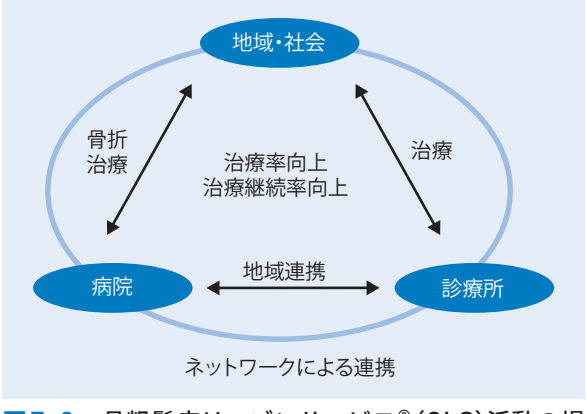


図7-2　骨粗鬆症リエゾンサービス®（OLS）活動の場

い外傷性疾患である。一般的に，「骨折」は全身的な影響が少なく重篤な疾患ではないと思われがちである。しかしながら，高齢者の大腿骨近位部骨折や椎体骨折は移動能力をはじめとするADLを著しく制限する。すなわち高齢者に生じたこれらの骨折は，脳卒中と同様にADLの著しい制限と，生命予後の悪化をもたらす。そこで，高齢者の大腿骨近位部骨折や椎体骨折は単なる骨折ではなく「骨卒中」という造語でよばれ，その重篤性と予防の重要性が注目されている[2]。

骨粗鬆症検診の普及もOLS活動の一つである。骨粗鬆症は骨折が発生するまでは臨床症状が乏しいため，適切な診断と治療には骨粗鬆症検診が重要な役割を果たす。しかしながら，2022年度の骨粗鬆症検診の受診率は全国平均で5.5％と低値である[3]。骨粗鬆症の検診率向上は費用対効果に優れ，わが国での検診率を50％改善させたシミュレーションの結果，2020～2040年の20年間で42億米ドルの医療費の節約となることが明らかとなっている[4]。

3）治療継続率の改善

治療継続率が低い理由に，骨粗鬆症が臨床症状に乏しいことや，治療効果を実感できないこと，治療薬に伴う副作用の不安があげられている[5]。したがって定期的に骨密度測定を実施して治療効果を確認し，患者に説明することが大切である。また副作用についても適切な説明を行い，治療目標に達したら薬物治療を中止できる可能性があること[6]を患者に理解してもらう必要がある。このようなきめ細かい治療継続の取組みを実施することが，骨粗鬆症マネージャー®によるOLS活動である。

4）二次性骨折予防

FLSによる二次性骨折予防はOLSの最も重要な活動である。脆弱性骨折例に適切な検査や骨粗鬆症治療が実施されていない大きな理由の一つは，骨折治療を実施する整形外科医の多くが過去に骨粗鬆症治療への十分な関心や理解を有さなかったことである。そうしたことから1990年代末に欧州で開始されたFLSは，二次性骨折予防を医師が実施するのではなく，看護師を中心とするコーディネーターがリエゾン（連絡係）となって実施する仕組みである[7]。

FLSではコーディネーターが，①骨折患者を見つけ出す（identification），②二次性骨折リスクの評価（investigation），③適切な介入を実施する（intervention），④患者のフォローアップ（integration），⑤教育と情報提供（information）の5つのiステップを実施する[8]。わが国では2019年に「日本版二次骨折予防のための骨折リエゾンサービス（FLS）クリニカルスタンダード」が策定されており[9]，OLSでは本クリニカルスタンダードに従った二次性骨折予防が推奨される。

FLSによる二次性骨折予防は1つの施設で完結することは少なく，急性期から生活期まで切れ目のない治療継続，すなわち病診連携，診診連携，医療介護連携が必要である。それぞれの場で活動する骨粗鬆症マネージャー®がそのネットワークの要となることが期待されている。

IOFによるCapture the Fracture®

1）Capture the Fracture®

Capture the Fracture®（CTF）とはFLSの認知度アップを図り，そのためのリソース，トレーニングツールを世界中に提供するプログラムである。CTFは，IOFが「最初の骨折を最後の骨折にしよう」をキャッチフレーズに掲げて開発した[10]。具体的には，二次性骨折予防に関する標準的なプロトコル（Best Practice Framework: BPF）の策定，それらの普及のためのメンターシップ制度の導入，FLSに関する各種ガイドラインの提供をしている。

2）Best Practice Framework

BPFは世界各国でFLSに取り組んだ医療機関に対して，IOFが「CTFベストプラクティス認定」を

表7-1　Best Practice Framework評価での基準

基準 1	患者の特定
基準 2	患者の評価
基準 3	骨折後リスク評価実施期間
基準 4	椎体骨折の評価
基準 5	評価ガイドライン
基準 6	続発性骨粗鬆症との鑑別診断
基準 7	転倒予防サービス
基準 8	健康状態および生活習慣における危険因子の評価
基準 9	薬物治療開始に関する基準
基準10	治療経過の確認
基準11	情報共有システム
基準12	骨折リスクの長期的管理
基準13	データベース登録

授与するための評価・認定ツールである[11]。BPFはこの分野における世界のリーダーの意見に基づいて作成され，FLS実施のためのガイドとなっている。

BPFの評価はFLSの成功に必須の13の基準に分かれる（**表7-1**）。おのおのの評価基準にはそれぞれ3つのレベルが示されている。基準とそれぞれのレベルについては日本語の説明書が準備され，登録のための入力も日本語でできる。

脆弱性骨折の治療を行う病院やクリニックでFLSが実施されていれば申請が可能で，IOFの専門家によるFLSの評価を受けることができる。BPFのウェブサイトで施設での取り組みを入力すれば，その内容に応じてその施設のFLSが評価される。IOFによる評価が終了して認定されると，BPF到達レベル（金・銀・銅）を表す星形のマークが地図上で施設の所在地に示される[12]。2025年4月現在，日本には世界最多の120本の星が付けられている。金の数も22で世界最多である。

3）メンターシッププログラム

IOFではFLSを世界中で実施できるようにするため，メンターシッププログラムを進めている[13]。このプログラムは，FLSに関して経験豊富な医師（メンター）と，新たにFLSを開始したいという意欲のある施設の医師・メディカルスタッフ（メンティー）とを結びつけるものである。メンターシッププログラムではオンサイトトレーニング（メンターが施設を訪問して指導），ワークショップ開催，金賞獲得プログラムなどが進められている。日本骨粗鬆症学会はIOFが認定したメンターによるメンターシッププログラムを進めている。

CQ40 骨粗鬆症患者の再骨折予防にFLSの介入は推奨されるか？

▶ **骨粗鬆症患者の再骨折予防にFLSの介入を実施することを推奨する。**

合意率 75.0%　エビデンスの強さ B

解説

本CQに対する推奨の作成にあたっては，再骨折抑制の効果とその費用対効果に着目した。

FLSは多職種連携により，脆弱性骨折患者の骨粗鬆症治療開始率，治療継続率の向上を図り，転倒予防を実践することで二次性骨折を防ぎ生命予後を改善するとともに，骨粗鬆症治療の費用対効果を改善することを目的とする。したがって，本CQではアウトカムとして死亡率，治療継続率，再骨折率，費用対効果を重要視した。

Cochrane LibraryとMEDLINEのデータベースを用いて文献検索を実施し，骨粗鬆症治療による予後改善効果に関する論文321件が抽出された。一次，二次スクリーニングを経て，最終的に42論文が採用された。

生命予後に関しては1件のメタ解析[14]が存在し，FLS介入は対照群と比較して死亡リスクを3%減少させたことが報告されている（absolute risk reduction: ARR −0.03，95% CI：−0.05～−0.01）。そのほかに12件の観察研究[15-26]を統合したメタ解析を実施したが，FLS介入は生命予後の改善効果を認めなかった。また，生命予後に関する介入研究は存在しなかった。

治療継続率に関しては，1件のメタ解析[14]が存在し，FLS介入は対照群と比較してアドヒアランスを22%有意に増加させることが示された（absolute risk increase: ARI 0.22，95% CI：0.13～0.31）。そのほかに3件の介入研究[27-29]を統合したメタ解析と5件の観察研究[16, 17, 25, 30, 31]を統合したメタ解析をそれぞれ実施したが，介入研究と観察研究のいずれもFLS介入による治療継続率の改善を認めなかった。

再骨折率に関しては，1件のメタ解析[14]が存在し，FLS介入は対照群と比較して再骨折リスクを5%有意に減少させた（ARR −0.05，95% CI：−0.08～−0.03）。そのほかに再骨折率をアウトカムとして扱った18件の観察研究[15, 18, 20-26, 31-39]を統合してメタ解析を実施した結果，同様にFLS介入は再骨折リスクを低下させることが示された（OR 0.53，95% CI：0.42～0.68）。FLSによる再骨折

予防を検証したRCT[29]が1件存在したが，有意な再骨折予防効果を認めなかった。

FLSによる費用対効果を検証した研究では，採用した15件の研究[40-54]すべてにおいてFLS介入が費用対効果に優れることを示していた。

FLS介入はRCTによる検証が少なく，研究デザインや介入方法のばらつきにより種々のバイアスリスクを除外することが困難であり，エビデンスレベルは低い。しかしながら，リアルワールドデータにより骨折率の低下が多く報告されていることに加え，有害事象の報告もなく費用対効果が高いため，再骨折（二次性骨折）予防に効果的な取組みであると考えられる。したがって，エビデンスの強さはBとした。

推奨決定投票に際しては，事前協議にて「FLSによる再骨折予防に関するエビデンスは観察研究のメタ解析のみで，RCTで再骨折率低下は証明されていない」といった意見が提示された。これらの協議をふまえて投票を実施し，16票中12票（75％）の合意を得て推奨の方向・強さを決定した。

B．骨粗鬆症マネージャー®制度とOLS-7

骨粗鬆症マネージャー®制度

OLSを推進するうえで，現場の責任者となる医師とともに，診療支援を行い，指導・教育・連携の担い手となるメディカルスタッフの養成も必要である。日本骨粗鬆症学会では，知識の標準化と業務責任の明示化を目的に骨粗鬆症マネージャー®制度を発足させた。その目的はメディカルスタッフ（医師／歯科医師以外の医療従事者）を骨粗鬆症領域における専門スタッフとして基本的知識と技能を認定し，その水準を向上させることにある。

骨粗鬆症マネージャー®認定取得の必要要件として，医療に関わる国家資格有資格者とした（**表7-2**）[55]。骨粗鬆症に関わる分野が単に骨折治療だけではなく，行政・保健機関による啓発活動や介護事業にも関わるため，かなり幅広い職種を対象とした。しかも，認定取得が実臨床に直結する必要があるため，少なくとも認定取得時あるいは更新時には病院・診療所・介護サービス施設／事業所・薬局・臨床検査センター・自治体・保健所・教育機関などに所属し，実際に医療・保健・教育活動に従事する者とした。学会が認定するものであり，また学会の公式事業であることから，日本骨粗鬆症学会会員となることと学術集会への出席歴とを必要要件とした。さらに必要十分な知識を担保するために，骨粗鬆症マネージャー®に必要な知識のエッセンスを解説するレクチャーコースを年2回開催し，その受講も認定取得のための必須条件とした。骨粗鬆症マネージャー®認定を取得するためには，年1回行われる認定試験に合格する必要がある。また，その更新のためには，継続して骨粗鬆症に関する知識を習得し，患者教育・支援に活用することが求められている。

OLS-7

OLSの対象となる業務は，啓発活動にはじまり，骨粗鬆症検診を含めた一次性骨折予防，骨折後の二次性骨折予防さらには介護・生活支援までと多岐にわたる。また，骨粗鬆症マネージャー®として関わるメディカルスタッフの職種ごとに専門性が異なるため，同一の業務を行うことは困難である。そのため，実際に骨粗鬆症マネージャー®認定者の活動の指標が必要と考えられた。

日本骨粗鬆症学会OLS委員会ワーキンググループでは，OLSを行ううえでの指標となる評価票「OLS-7」を作成し，職種・環境に応じた運用を推奨した（**表7-3**）[56]。7項目は骨粗鬆症に関する評価・指導・管理を行うための簡易基準とし，骨折リスク評価をしたうえで，治療の三本柱である栄養・運動（転倒予防を含む）・薬物治療が適切に行えるように評価・指導をすることを勧めている。また，OLS活動を行ううえで必要なデータ管理を行うことも1項目をたてて推奨している。OLSは関わる職種や施設により，重点化できる

表7-2　骨粗鬆症マネージャー®認定申請に必要な資格・要件（抜粋）（文献55より引用）

（1）日本骨粗鬆症学会会員であること

（2）病院・診療所・介護サービス施設／事業所・薬局・臨床検査センター・自治体・保健所・教育機関などに所属して実際に医療・保健・教育活動に従事し，以下①，②のいずれかに該当する者

① 次のいずれかの国家資格を有する。
1）保健師，2）助産師，3）看護師，4）診療放射線技師，5）臨床検査技師，6）理学療法士，7）作業療法士，8）臨床工学技士，9）言語聴覚士，10）薬剤師，11）管理栄養士，12）社会福祉士，13）介護福祉士，14）精神保健福祉士，15）視能訓練士，16）歯科衛生士

② 日本骨粗鬆症学会の評議員で，医師・歯科医師以外の者

（3）過去3年以内に本学会で実施する骨粗鬆症マネージャー®レクチャーコースを1回以上受講していること（ただし，上記（2）の②に該当する者を除く）

（4）過去3年以内（注1）に本学会学術集会に1回以上参加していること

注1）過去3年以内とは，認定試験を受験する年度の3年前の年度に開催された学術集会を起点とし，受験年度の学術集会も含む

表7-3　骨粗鬆症リエゾンサービス®のための7項目の指標（OLS-7）（文献56より引用）

評価項目	具体的な方法		
	詳細版	（簡易版）	ミニマム版
1．骨折リスクツールでリスク評価されていますか？	FRAX®による定量的評価 FOSTA 身長低下	身長，体重，年齢，飲食習慣，家族歴(FRAX®から抽出した項目) FOSTA 身長低下	FOSTA 身長低下
2．既存骨折と併存疾患は確認されていますか？	既存骨折 骨折部位の確認 続発性骨粗鬆症の原疾患の確認	既存骨折 骨折部位の確認 お薬手帳による他疾患治療状況の確認	既存骨折 骨折部位の確認
3．栄養状態は評価されていますか？	管理栄養士による個人栄養指導・もしくはNSTによる評価	医療スタッフにより食事摂取状況と栄養についての情報提供がされている	食事摂取ができているかの確認がされている
4．運動・転倒リスクは評価されていますか？	運動機能の定量的評価（握力・片脚起立時間・TUGなどフレイルに関連するもの）や口コチェック・転倒歴が確認され，指導されている	転倒リスクについて評価され，運動療法についての指導もしくは情報提供がされている	過去1年間の転倒の有無が確認されている
5．服薬状況は評価されていますか？	薬剤師による服薬管理・重複投与と経時的服薬状況の確認	残薬の確認・重複投与と経時的服薬状況の確認	服薬継続の有無が確認されている
6．QOL・ADLは評価されていますか？	JOQOL・SF-36®などの評価ツールで定量的に評価されている	メディカルスタッフによりQOL・ADLが評価されている	QOL・ADLについて問診している
7．循環型の連携システムが考慮されていますか？	データベースを用いた循環型リエゾンサービスが経時的に行われている	循環型リエゾンサービスが経時的に行われている	OLSの対象患者としてリストが作成されている

NST：栄養サポートチーム　TUG：Timed Up & Go Test　JOQOL：Japanese Osteoporosis Quality of Life Questionnaire
SF-36®：Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

項目や立場に多様性が大きいため，あえて詳細版，簡易版，ミニマム版を作成し，現場の環境に応じた取組みができるように工夫した。それぞれの趣旨は下記のとおりである。

詳細版：できるかぎり定量的指標を用いた専門職による評価・指導・管理。

簡易版：専門性の異なる医療スタッフでも施行可能な標準的評価・指導・管理。

ミニマム版：最低限行うべき評価・指導・管理。

各項目についてミニマム版を選ぶのか，簡易版を選ぶのか，詳細版を選ぶのかは個々の医療現場の実情に合わせればよく，項目ごとに選択すればよい。

C．骨折リエゾンサービス（FLS）クリニカルスタンダードと二次性骨折予防の取組み

FLS クリニカルスタンダード

クリニカルスタンダードとは，特定の疾患やクリニカルパスにおいて患者が医療サービスによって提供されるべきケアを，現在のエビデンスに沿って示した医療の質に関する記述である。

FLS は 1990 年代にスコットランドの病院から始まり，大腿骨近位部骨折患者に対する二次性骨折予防のための医療サービスとして世界中に普及した[57]。2019 年には，日本骨粗鬆症学会と日本脆弱性骨折ネットワークによって「日本版 二次骨折予防のための骨折リエゾンサービス（FLS）クリニカルスタンダード」が作成された。本クリニカルスタンダードは日本整形外科学会や日本老年医学会など 10 団体の支持を得て，日本骨粗鬆症学会と日本脆弱性骨折ネットワークのウェブサイトに公開されている[58]。

FLS クリニカルスタンダードは脆弱性骨折患者に対する骨粗鬆症治療開始率および治療継続率を上げるとともに，転倒予防の実践によって二次性骨折を防ぐための行動指針となっている。

FLS のスキームには 5 つのステージが設定されている。

① ステージ 1：対象患者の特定
② ステージ 2：二次性骨折リスクの評価
③ ステージ 3：投薬を含む治療の開始
④ ステージ 4：患者のフォローアップ
⑤ ステージ 5：患者および医療従事者への教育と情報提供

FLS 導入により，骨折後の治療率の向上や二次性骨折の減少，死亡率の低下が示されている[14]。

FLS のモデルとしては，A ～ D のタイプに分類してその効果が検証されている[59,60]（**表 7-4**）。

2022（令和 4）年度の診療報酬改定では，大腿骨近位部骨折患者に対する FLS 介入が二次性骨折予防継続管理料として新設され，算定要件として FLS クリニカルスタンダードに沿った診療が求められている。

表 7-4　FLS モデルタイプ（文献 59 より作成）

	各モデルで提供される介入内容	アウトカム
A	FLS チームによりすべての介入が実施される。	骨折後の骨密度検査率，薬物治療開始率に優れ，二次性骨折発生率を低減させる。
B	FLS チームにより治療の開始を除くすべての介入が実施される。治療開始はかかりつけ医の責任で行われる。	モデル A には劣るものの，骨折後の骨密度検査率，薬物治療開始率に優れる。二次性骨折発生率に対する効果は低い。
C	専門医からかかりつけ医への電話または書面での医療連携により，情報提供・患者教育を行う。	モデル A，B には劣るものの，骨折後の骨密度検査率，薬物治療開始率に効果あり。二次性骨折発生率に対する効果は不明。
D	かかりつけ医のみによる患者教育の提供。専門医とかかりつけ医との間の医療連携はない。	骨折後の骨密度検査率，薬物治療開始率，二次性骨折発生率に対する効果は示されていない。

第 7 章文献

1） Hagino H, Wada T. Osteoporosis liaison service in Japan. Osteoporos Sarcopenia 2019; 5: 65-8.
2） 萩野浩．骨卒中予防の重要性．日口腔外会誌 2023; 69: 458-63.
3） 骨粗鬆症財団．骨粗鬆症検診率．https://www.jpof.or.jp/research/kenshin.html
4） Hagino H, Jackson M, Gitlin M, et al. Estimating the future clinical and economic benefits of improving osteoporosis diagnosis and treatment among women in Japan: a simulation projection model from 2020 to 2040. Arch Osteoporos 2021; 16: 156.
5） Orimo H, Sato M, Kimura S, et al. Understanding the factors associated with initiation and adherence of osteoporosis medication in Japan: An analysis of patient perceptions. Osteoporos Sarcopenia 2017; 3: 174-84.
6） Cosman F, Lewiecki EM, Eastell R, et al. Goal-Directed Osteoporosis Treatment: ASBMR/BHOF Task Force Position Statement 2024. J Bone Miner Res 2024 Jul 29:zjae119. doi: 10.1093/jbmr/zjae119.
7） Mitchell PJ. Fracture Liaison Services: the UK experience. Osteoporos Int 2011; 22 Suppl: 487-94.
8） National Osteoporosis Society. Effective secondary prevention of fragility fractures: Clinical standards for Fracture Liaison Services. 2014.
9） 日本骨粗鬆症学会，日本脆弱性骨折ネットワーク．日本版 二次骨折予防のための骨折リエゾンサービス（FLS）クリニカルスタンダード 第 3 版．2020.
10） IOF Capture the Fracture. https://www.capturethefracture.org/
11） IOF Capture the Fracture. Best Practice Framework. https://www.capturethefracture.org/best-practice-framework
12） IOF Capture the Fracture. Map of Best Practice. https://www.capturethefracture.org/map-of-best-practice
13） IOF Capture the Fracture. Mentorship. https://www.capturethefracture.org/mentorship
14） Wu CH, Tu ST, Chang YF, et al. Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: A systematic literature review and meta-analysis. Bone 2018; 111: 92-100.
15） Bachour F, Rizkallah M, Sebaaly A, et al. Fracture liaison service: report on the first successful experience from the Middle East. Arch Osteoporos 2017; 12: 79.
16） Yoshino Y, Tanaka S, Ohama H, et al. Effectiveness of a Japanese multi-professional cooperative osteoporosis liaison service at a private hospital for decreasing secondary fractures in osteoporosis patients with fragility fractures. Arch Osteoporos 2021; 16: 75.
17） Ruggiero C, Zampi E, Rinonapoli G, et al. Fracture prevention service to bridge the osteoporosis care gap. Clin Interv Aging 2015; 10: 1035-42.
18） Axelsson KF, Johansson H, Lundh D, et al. Association Between Recurrent Fracture Risk and Implementation of Fracture Liaison Services in Four Swedish Hospitals: A Cohort Study. J Bone Miner Res 2020; 35: 1216-23.
19） Vranken L, de Bruin IJA, Driessen AHM, et al. Decreased Mortality and Subsequent Fracture Risk in Patients With a Major and Hip Fracture After the Introduction of a Fracture Liaison Service: A 3-Year Follow-Up Survey. J Bone Miner Res 2022; 37: 2025-32.
20） Chen YP, Chang WC, Wen TW, et al. Multipronged Programmatic Strategy for Preventing Secondary Fracture and Facilitating Functional Recovery in Older Patients after Hip Fractures: Our Experience in Taipei Municipal Wanfang Hospital. Medicina (Kaunas) 2022; 58: 875.
21） Amphansap T, Stitkitti N, Dumrongwanich P. Evaluation of Police General Hospital's Fracture Liaison Service (PGH's FLS): The first study of a Fracture Liaison Service in Thailand. Osteoporos Sarcopenia 2016; 2: 238-43.
22） Sanli I, van Helden SH, Ten Broeke RHM, et al. The role of the Fracture Liaison Service (FLS) in subsequent fracture prevention in the extreme elderly. Aging Clin Exp Res 2019; 31: 1105-11.
23） Axelsson KF, Jacobsson R, Lund D, et al. Effectiveness of a minimal resource fracture liaison service. Osteoporos Int 2016; 27: 3165-75.
24） González-Quevedo D, Bautista-Enrique D, Pérez-Del-Río V, et al. Fracture liaison service and mortality in elderly hip fracture patients: a prospective cohort study. Osteoporos Int 2020; 31: 77-84.
25） Chang CB, Yang RS, Chang LY, et al. One-year outcomes of an osteoporosis liaison services program initiated within a healthcare system. Osteoporos Int 2021; 32: 2163-72.
26） Huntjens KM, van Geel TA, van den Bergh JP, et al. Fracture liaison service: impact on subsequent nonvertebral fracture incidence and mortality. J Bone Joint Surg Am 2014; 96: e29.
27） Ganda K, Schaffer A, Pearson S, et al. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. Osteoporos Int 2014; 25: 1345-55.
28） van den Berg P, van Haard PMM, van der Veer E, et al. A dedicated Fracture Liaison Service telephone program and use of bone turnover markers for evaluating 1-year persistence with oral bisphosphonates. Osteoporos Int 2018; 29: 813-24.
29） Osaki M, Okuda R, Saeki Y, et al. Efficiency of coordinator-based osteoporosis intervention in fragility fracture patients: a prospective randomized trial. Osteoporos Int 2021; 32: 495-503.
30） Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). Heart 2012; 98: 920-5.
31) Lai H, Fan J, Liu H, et al. Fracture liaison services combined with online home nursing care in fragility hip fracture: a comparative effectiveness pilot study. Arch Osteoporos 2023; 18: 33.
32) Wasfie T, Jackson A, Brock C, et al. Does a fracture liaison service program minimize recurrent fragility fractures in the elderly with osteoporotic vertebral compression fractures? Am J Surg 2019; 217: 557-60.
33) Ito K. Cost-effectiveness of single-dose zoledronic acid for nursing home residents with osteoporosis in the USA. BMJ Open 2018; 8: e022585.
34) Inderjeeth CA, Raymond WD, Geelhoed E, et al. Fracture liaison service utilising an emergency department information system to identify patients effectively reduce re-fracture rate is cost-effective and cost saving in Western Australia. Australas J Ageing 2022; 41: e266-75.
35) Van der Kallen J, Giles M, Cooper K, et al. A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture. Int J Rheum Dis 2014; 17: 195-203.
36) Nakayama A, Major G, Holliday E, et al. Evidence of effectiveness of a fracture liaison service to reduce the re-fracture rate. Osteoporos Int 2016; 27: 873-9.
37) Inderjeeth CA, Raymond WD, Briggs AM, et al. Implementation of the Western Australian Osteoporosis Model of Care: a fracture liaison service utilising emergency department information systems to identify patients with fragility fracture to improve current practice and reduce re-fracture rates: a 12-month analysis. Osteoporos Int 2018; 29: 1759-70.
38) Tolomio S, Ermolao A, Lalli A, et al. The effect of a multicomponent dual-modality exercise program targeting osteoporosis on bone health status and physical function capacity of postmenopausal women. J Women Aging 2010; 22: 241-54.
39) Shin YH, Hong WK, Kim J, et al. Osteoporosis care after distal radius fracture reduces subsequent hip or spine fractures: a 4-year longitudinal study. Osteoporos Int 2020; 31: 1471-6.
40) Beaupre LA, Lier D, Smith C, et al. A 3i hip fracture liaison service with nurse and physician co-management is cost-effective when implemented as a standard clinical program. Arch Osteoporos 2020; 15: 113.
41) Naranjo A, Prieto-Alhambra D, Sánchez-Martín J, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Fracture Liaison Services Compared with Standard of Care in the Secondary Prevention of Fragility Fractures in Spain. Clinicoecon Outcomes Res 2022; 14: 249-64.
42) Majumdar SR, Lier DA, McAlister FA, et al. Cost-Effectiveness of Osteoporosis Interventions to Improve Quality of Care After Upper Extremity Fracture: Results From a Randomized Trial (C-STOP Trial). J Bone Miner Res 2019; 34: 1220-8.
43) Leal J, Gray AM, Hawley S, et al. and the REFReSH Study Group. Cost-Effectiveness of Orthogeriatric and Fracture Liaison Service Models of Care for Hip Fracture Patients: A Population-Based Study. J Bone Miner Res 2017; 32: 203-11.
44) Aziziyeh R, Perlaza JG, Saleem N, et al. Benefits of fracture liaison services (FLS) in four Latin American countries: Brazil, Mexico, Colombia, and Argentina. J Med Econ 2021; 24: 96-102.
45) Nayak S, Singer A, Greenspan SL. Cost-effectiveness of secondary fracture prevention intervention for Medicare beneficiaries. J Am Geriatr Soc 2021; 69: 3435-44.
46) Pinedo-Villanueva R, Burn E, Maronga C, et al. Expected Benefits and Budget Impact From a Microsimulation Model Support the Prioritization and Implementation of Fracture Liaison Services. J Bone Miner Res 2023; 38: 499-511.
47) Cooper MS, Palmer AJ, Seibel MJ. Cost-effectiveness of the Concord Minimal Trauma Fracture Liaison service, a prospective, controlled fracture prevention study. Osteoporos Int 2012; 23: 97-107.
48) Majumdar SR, Lier DA, Hanley DA, et al. Economic evaluation of a population-based osteoporosis intervention for outpatients with non-traumatic non-hip fractures: the "Catch a Break" 1i [type C] FLS. Osteoporos Int 2017; 28: 1965-77.
49) McLellan AR, Wolowacz SE, Zimovetz EA, et al. Fracture liaison services for the evaluation and management of patients with osteoporotic fracture: a cost-effectiveness evaluation based on data collected over 8 years of service provision. Osteoporos Int 2011; 22: 2083-98.
50) Yong JH, Masucci L, Hoch JS, et al. Cost-effectiveness of a fracture liaison service--a real-world evaluation after 6 years of service provision. Osteoporos Int 2016; 27: 231-40.
51) Moriwaki K, Noto S. Economic evaluation of osteoporosis liaison service for secondary fracture prevention in postmenopausal osteoporosis patients with previous hip fracture in Japan. Osteoporos Int 2017; 28: 621-32.
52) Saunders H, Sujic R, Bogoch ER, et al. Cost-Utility Analysis of the Ontario Fracture Screening and Prevention Program. J Bone Joint Surg Am 2021; 103: 1175-83.
53) Solomon DH, Patrick AR, Schousboe J, et al. The potential economic benefits of improved postfracture care: a cost-effectiveness analysis of a fracture liaison service in the US health-care system. J Bone Miner Res 2014; 29: 1667-74.
54) Majumdar SR, Lier DA, Beaupre LA, et al. Osteoporosis case manager for patients with hip fractures: results of a cost-effectiveness analysis conducted alongside a randomized trial. Arch Intern Med 2009; 169: 25-31.
55) 日本骨粗鬆症学会. 骨粗鬆症マネージャー制度. 認定申請・試験. http://www.josteo.com/medical/manager/application/
56) 鈴木敦詞. 骨粗鬆症リエゾンサービスと簡易評価票「OLS-7」について. 日骨粗鬆症会誌 2016; 2: 123-8.

57） 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.
58） FLSクリニカルスタンダード作成ワーキンググループ．日本骨粗鬆症学会，日本脆弱性骨折ネットワーク 監修．日本版二次骨折予防のための骨折リエゾンサービス（FLS）クリニカルスタンダード第３版．2020.
59） Ganda K, Puech M, Chen JS, et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2013; 24: 393-406.
60） Ganda K. Fracture liaison services: past, present and future : Editorial relating to: The impact of Fracture Liaison Services on subsequent fractures and mortality: a systematic literature review and meta-analysis. Osteoporos Int 2021; 32: 1461-4.

1．医師主導型臨床研究

A. 臨床研究に必要な知識と医師主導型臨床研究

臨床研究の種類と意義

臨床研究とは，医療における疾病の予防方法，診断方法および治療方法の改善，疾病原因および病態の理解ならびに患者のQOLの向上を目的として実施される，ヒトを対象とした医学研究を指す[1)]。臨床研究は観察研究と介入研究に大別され，後者のうち，医薬品や医療機器の製造販売に関する薬事法上の承認取得を目的として実施されるものが治験である。治験のほとんどは製薬企業により行われているが，薬事法上は医師主導治験も可能であり，これにより薬事承認や適応拡大を取得した医薬品も増えている。一方，臨床医が中心となってよりよい診療のためのエビデンスを取得する目的で実施される臨床研究が医師主導型臨床研究である。

治験と医師主導型臨床研究の大きな違いは法規制である。前者には，日米EU医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH）で国際的に合意された臨床試験実施に関する基準であるGood Clinical Practice[2)]が適用される。後者のうち，製薬企業などから研究資金などの提供を受けるものや，未承認・適用外の医薬品などを用いるものは特定臨床研究とよばれ，臨床研究法の規制の対象となる[3)]。特定臨床研究に該当しない臨床研究には「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が適用される[1)]。臨床研究のデータの質がしばしば問題になるが，Good Clinical Practiceや臨床研究法の要求するデータの品質管理・保証の水準は，倫理指針に比べて高い。

治験は，（通常健常人における）安全性や体内薬物動態を確認する第Ⅰ相試験，薬物の有効性と安全性を探索的に評価し，用量反応関係などを明らかにする第Ⅱ相試験，有効性を検証する第Ⅲ相試験に区別される。「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では，閉経後骨粗鬆症を対象とする第Ⅲ相試験において主要エンドポイントは新規骨折発生とすることが求められている。グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症（GIOP）では，2017年のガイドライン改訂以降，骨密度上昇作用を示すための臨床試験を別に行うこととなった（ただし，閉経後骨粗鬆症における骨折抑制効果が示されていることが前提である）。ガイドライン上では，男性骨粗鬆症の承認要件もGIOPと同じだが，閉経後骨粗鬆症の第III相試験に男性患者を一定数組み入れた国内承認事例もある。これらの企業治験に加えて，市販後の安全性監視・適正使用推進のために，製薬企業には医薬品リスク管理計画を策定し，市販直後調査，（特定）使用成績調査，製造販売後臨床試験などを実施することが義務付けられている。

実地医療の場では，企業治験では得られない安全性や有効性に関するエビデンスも必要となる。たとえば，前述のようにGIOPや男性骨粗鬆症などの病態における骨折予防効果や実薬間の直接比較に基づく有効性を示すことは，薬事承認を得るための要件ではない。そのため，市販後のエビデンスを蓄積し治療成績を向上させるため，学会や医師グループが中心となった臨床研究が行われている。医師主導型臨床研究を実施する際には，研究の倫理性の確保（ヘルシンキ宣言の遵守，倫理審査委員会の審議，個人情報保護法への対応），科学的に妥当な研究デザインと統計解析，研究計画の登録と公開，データの品質管理・保証，利益相反マネジメントなどが必要となる[1, 3)]。欧米の大学や研究機関には，臨床研究・疫学研究を支援する組織としてデータセンターが常設されており，生物統計家が研究計画段階から参画することが一般的である。これは科学的方法論の一部として，生物統計学および品質管理・保証（モニタリング，データマネジメント，監査など）が重視されているためである。

利益相反マネジメント

利益相反はわが国の国家戦略である産学連携により必然的に生じる問題である。産学連携のあり方として，企業との共同研究・受託研究，知的財

産の移転，コンサルテーションなどがある。これらの活動に伴う経済的利益と研究者としての責任は，しばしば相反する。たとえば，データの改ざん，特定企業の優遇，研究の不適切な継続などを，第三者に懸念させるかもしれない。一方で，産学連携や知財の移転を通じて研究成果を社会に還元するという観点からは，利益相反は必ずしも害であるとはいえない。臨床研究に関する倫理指針における利益相反マネジメントの考え方は，2002年に文部科学省のワーキング・グループによりまとめられた「利益相反ワーキング・グループ報告書」[4]に従っている。その基本的な考え方は，大学（または研究者の所属機関）には利益相反委員会を設置し，利益相反マネジメントを行う責任がある，というものである。「利益相反ワーキング・グループ報告書」では，法令違反と対比して整理されている。研究者の立場で考えると，所属機関の利益相反ポリシーや規定に従って，経済的な利益関係を利益相反委員会に報告し，研究計画の審査を受けなければならない。

医師主導型臨床研究では医師と製薬企業の関係性がしばしば問題になる。特定臨床研究において製薬企業が資金提供をすることは許されているが，奨学寄付金ではなく契約により実施すべきとしており，労務提供についてもデータ解析業務など中立性に疑念を抱かせるような行為は禁止されている[3]。特に生物統計家の参画は，中立的な立場でデータを解析するために必須である。

B. 医師主導型臨床研究A-TOP研究会

A-TOP研究会の成果と現状

A-TOP研究会（骨粗鬆症至適療法研究会）は，日本骨粗鬆症学会の下部組織として2000年に設置された，医師が主体となって運営する権利能力なき社団である[5-7]。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[8, 9]，大規模臨床試験であるJOINTを実施している[10-14]。A-TOP研究会は9種の団体，企業，研究者，委員会が共同して運営されており，データの品質管理・保証や資金の透明性確保のためにさまざまな工夫が採用されている（**表8-1**）。

これまでに登録終了し，結果が公表された試験はJOINT-02，JOINT-03，JOINT-04，JOINT-05，JOINT-06の5件であり，JOINT-07，JOINT-08の2件が計画立案段階である（2025年4月現在）。

JOINT-02では，2004～2006年にかけて2,164例が登録され，アレンドロネートに活性型ビタミンD_3薬を併用投与することで，アレンドロネート単独投与よりも，複数個あるいは変形の強い既存椎体骨折を有する骨粗鬆症患者において椎体骨折を抑制することが示された[10]。

JOINT-03はリセドロネート単独治療に対するビタミンK_2薬との併用治療の椎体・非椎体骨折抑制効果の検証を目的として実施されたランダム化臨床試験であり，ビタミンK_2薬併用によりucOCの増加がみられたものの骨折抑制効果は示されなかった[11]。

JOINT-04ではミノドロン酸とラロキシフェンをランダムに割付け，有効性・安全性の比較がな

表8-1　A-TOP研究会の運営方式

	組織	資金	契約	利益相反	統計解析	データ管理	データ開示
臨床研究の例	大学中心 製薬企業がサポート	奨学寄附金	なし	主論文にのみ記載	企業の労務提供	データセンターなし	拒否
A-TOP研究会	9種の団体，企業，研究者，委員会が共同して運営*	公益財団への寄付→委受託研究費	あり	すべての論文に記載	大学で実施 相互レビュー・ダブルプログラミングを用いて品質管理	施設におけるデータの品質管理はSMOが担当。中央のデータ管理はデータセンターが担当	要請があれば開示可能。二次利用も可能

＊日本骨粗鬆症学会，A-TOP研究会実行委員会，公益財団法人パブリックヘルスリサーチセンター（運営・資金管理），NPO法人日本臨床研究支援ユニット（データセンター），試験施設支援機関（SMO），検査受託企業・生物統計家（京都大学・国立国際所属），倫理委員会・監査委員会

された。解析対象集団3,247例のうちミノドロン酸群ではラロキシフェン群に比べ椎体骨密度が有意に高かったものの，主要エンドポイントである骨粗鬆症性骨折，椎体骨折，主要骨粗鬆症性骨折に差はみられなかった[12]。

JOINT-05では，2014～2017年に骨折リスクが高い日本人骨粗鬆症患者1,011例が登録され，テリパラチド群（テリパラチド週1回製剤を72週間投与し，その後アレンドロネートを48週間投与）とアレンドロネート群（120週間投与）がランダムに割付けられた[13, 14]。主要エンドポイントである72週までの椎体骨折発生率について，テリパラチド群では1年あたり0.1334件であり，アレンドロネート群の1年あたり0.1734件より有意に低かった[13]。

JOINT-06は，テリパラチド週2回製剤と連日製剤を比較するランダム化クロスオーバー試験である。全体で358例が登録され，それぞれの製剤を26週間投与し，その後の26週間はもう一方の製剤を投与する2群にランダムに割付けられた[15, 16]。中間解析の結果では，連日製剤を最初に投与する群のほうが投与継続率が高かったが，主要エンドポイントである全般的満足度に有意な差はなかった[16]。

これらの臨床試験に加え，2006年から基礎的な診療情報に関するエビデンスの収集を目的とした疫学研究Japanese Osteoporosis Basic database（JOB）が新たに開始され，骨粗鬆症治療薬の安全性に関するレセプトデータベースを用いた解析結果が報告された[17]。このようにA-TOP研究会は，臨床試験と疫学研究を両輪として，診断・治療の機軸となるエビデンスを構築し，診断方法および治療方法の改善を通じて骨粗鬆症患者への成果還元を目指している。

C. 医師主導型臨床研究JOLS研究会

JOLS研究の目的

骨粗鬆症による脆弱性骨折は，骨折の発生が次の骨折の重要な危険因子となることが知られているが，大腿骨近位部骨折ですら骨折1年後の治療継続率は20％にすぎないと報告されている。慢性疾患としての骨粗鬆症の管理と適切な治療のためには，科学的エビデンスに基づくリスク評価と治療計画とともに，経時的に治療継続の動機付けを行うことが重要である。二次性骨折予防のために，英国などではじまったFLSは，骨折予防のみならず，死亡率の低下，優れた費用対効果を示し，世界的なムーブメントとなっている。わが国では，日本骨粗鬆症学会を中心として，一次性骨折予防から二次性骨折予防までを俯瞰したOLS事業が開始されており，介入の方法としてOLS-7が策定されている。

JOLS研究は，骨粗鬆症診療連携システム構築委員会が実施するOLS活動による骨折予防の有効性について実証するための医師主導臨床試験である。本研究では，大腿骨近位部骨折もしくは臨床的新規椎体骨折により入院を要した骨粗鬆症患者に対して，OLSによる診療支援を骨折後3ヵ月以内に行い，また研究エントリー時，骨折発生の6ヵ月後，12ヵ月後，24ヵ月後にアンケート調査と治療に関する注意喚起を行う。主要エンドポイントは，試験登録のきっかけとなった骨折後24ヵ月間の臨床的骨粗鬆症性骨折の発生率である。2018～2023年にかけて1,507例が登録されており，本学会のOLS事業の科学的根拠が得られることが期待されている。

2．骨粗鬆症の検診・予防・治療におけるコストと医療経済

医療経済評価とは何か

医療経済評価とは，医療技術によって得られる効果を発生した費用とともに考慮したうえで，その費用対効果や財政的影響を定量的・科学的に評価することである。医療費膨張の問題に直面する近年，費用対効果の視点が非常に重要となっており，先進諸国では骨粗鬆症の検診・予防・治療に関する医療経済評価が数多く実施され，診療上あるいは医療政策上の意思決定に活用されている。

費用効用分析（cost-utility analysis: CUA）は代表的手法の一つであり，複数の治療法について費用と効果を比較し，その効率性を評価する。効果の指標には，生存期間をQOL値（0［死亡の状態］から1［完全な健康状態］の範囲をとるQOLスコア）で重み付けした質調整生存年（quality-adjusted life year: QALY）を用いる（QALY＝生存年数×QOL値）。CUAでは，費用対効果の評価指標として増分費用効果比（incremental cost-effectiveness ratio: ICER）を推定する。ICERは介入群と対照群との費用の差をQALYの差で割ったものであり，1QALY（完全に健康な状態での1年間の生存）を追加的に得るために必要な追加費用を意味する。推計されたICERは社会的な許容ライン（willingness to pay: WTP）と比較され，これを下回る場合，介入は費用対効果に優れると判断される。なお，WTPの値にコンセンサスはないが，米国では$50,000/QALY，英国では£20,000～30,000/QALYが参考値とされる。骨粗鬆症領域のCUAの多くが，マルコフモデルなどの数理モデルを援用したシミュレーション分析である。モデルに基づくCUAでは，さまざまな年齢・BMD・危険因子をもつ仮想コホートの設定や治療に伴う費用と効果，治療期間，休薬後の残留効果，コンプライアンスの程度などの治療条件を人工的に設計することができる。また，臨床研究をはじめさまざまな情報源から得られるデータをパラメータ推定値として用いることによって，長期的な患者の予後をシミュレーションし，臨床研究の追跡期間を超えた時間枠におけるICERを推計することが可能である。近年，わが国でもさまざまな骨粗鬆症に関連したリサーチクエスチョンについての医療経済評価が報告されており，これらの概要を**表8-2**に要約する。

わが国における報告

1）初発骨折予防のためのスクリーニング

50歳女性を対象とした骨粗鬆症検診・治療の方針に関する費用対効果を検討した事例は，検診で骨粗鬆症と診断された患者に限定してホルモン補充療法を実施する方針は無介入と比較して費用対効果に優れると報告している[18]。別の事例は，検診およびビスホスホネート薬（BP）による治療方針の費用対効果を検討しており，WTPが$100,000/QALYのもとで，70歳以上で過去2年間に椎体骨折の既往がある女性を対象に検診を行い，骨粗鬆症患者に対して治療を行う方針は費用効果的とされるが，椎体骨折の既往がない女性に対する検診・治療は85歳以上であっても費用対効果に劣ると報告している[19]。また，近年の事例では，既存骨折のない50～70歳代の女性を対象に，DXAによるスクリーニング後の骨粗鬆症患者に対する5年間のBP治療の費用対効果を評価しており，ICERの閾値を$50,000/QALYとした場合，60歳以上の女性に対する骨粗鬆症スクリーニングおよび治療は費用対効果に優れることが報告されている[20]。いずれの研究においても，治療効果や治療費，患者の効用値の設定なども結果に一定の影響を与えるが，骨粗鬆症スクリーニングの必要性は，年齢と臨床危険因子によって決定されることが示唆されている。

2）二次性骨折予防のための介入

FLSが費用対効果に優れる，あるいは，費用節減につながることを報告した海外の先行事例は複数ある。わが国でも65～75歳の大腿骨近位部骨折の既往のある骨粗鬆症の女性に対して，OLSのもとでの5年間のBP治療を行った場合の費用対効果が評価されている[21]。それによると，二次性骨折予防のためのOLSのICERは$16,587～

表8-2　骨粗鬆症に関連したリサーチクエスチョンにおける医療経済評価

対象集団	評価対象技術	比較対照技術	モデル	分析の時間枠	基本分析の結果
50歳，乳がんのリスクのない閉経後の女性	①スクリーニング後の骨粗鬆症患者に対するホルモン補充療法（HRT），②スクリーニング後の骨減少症および骨粗鬆症患者に対するHRT，③全体に対するHRT	介入なし	マルコフモデル（健康，大腿骨近位部骨折受傷後，予後良好，予後不良，死亡の5状態で構成）	30年	スクリーニング後の骨粗鬆症患者に対するHRTは最も費用対効果のよい戦略であり，ICERは536万円/QALYであった。他の戦略のICERは1,000万円/QALYを超過した。
55歳以上の女性	スクリーニング後の骨粗鬆症患者に対する3年間のリセドロネート治療	無治療	マルコフモデル（無症候，骨粗鬆症，骨折受傷，医療サービス，介護サービス，死亡の6状態で構成）	NA	全体集団でのICERは$294,410/QALYであった。年齢別や過去の2年間での椎体骨折の有無別のサブグループ解析の結果，骨折リスクの増加に伴い，費用対効果は改善することが示された。
50～70歳代の女性	スクリーニング後の骨粗鬆症患者に対する5年間のアレンドロネートによる治療	スクリーニング・介入なし	決定樹モデル＋マイクロシミュレーションモデル（大腿骨近位部骨折，椎体骨折，その他の骨折を考慮した計10状態で構成）	生涯	50～54歳，55～59歳，60～64歳，65～69歳，70～74歳，75～79歳の集団における骨粗鬆症スクリーニングおよび治療のICERは，それぞれ，$89,242/QALY，$64,010/QALY，$40,596/QALY，$27,697/QALY，$17,027/QALY，$9,771/QALYであった。
65～75歳，大腿骨近位部骨折の既往のある骨粗鬆症の女性	OLSのもとでの5年間のアレンドロネートによる治療	無治療	マイクロシミュレーションモデル（大腿骨近位部骨折の既往あり，椎体骨折・大腿骨近位部骨折の既往あり，大腿骨近位部骨折・その他の骨折の既往あり，すべての既往あり，寝たきり，死亡の6状態で構成）	生涯	二次性骨折予防のためのOLSのICERは$16,587/QALY～$34,233/QALYの範囲で推定された。
65～75歳，骨折既往のない骨量減少症・骨粗鬆症の女性	5年間のアレンドロネートによる治療	無治療	マイクロシミュレーションモデル（既存骨折なし，椎体骨折の既往あり，大腿骨近位部骨折の既往あり，両方の既往あり，寝たきり，死亡の6状態で構成）	生涯	BMDがYAMの70％で，次の危険因子のいずれかを有する70歳女性：大腿骨近位部骨折の家族歴，アルコール摂取，または現在の喫煙の場合，アレンドロネートのICERは，$92,937/QALY，$126,251/QALY，$129,067/QALYであった。
45～65歳，グルチコルチコイド(GC)を服用する閉経後の女性	5年間のアレンドロネートによる治療	無治療	マイクロシミュレーションモデル（大腿骨近位部骨折，椎体骨折，その他の骨折を考慮した計10状態で構成）	生涯	BMDがYAMの75％の55歳の集団では，ICERは$10,958/QALY～$29,727/QALYであった。
65～80歳，骨折既往のない骨粗鬆症の女性	5年間のデノスマブによる治療	5年間のアレンドロネートによる治療	マイクロシミュレーションモデル（既存骨折なし，椎体骨折の既往あり，大腿骨近位部骨折の既往あり，死亡の4状態で構成）	生涯	75歳，80歳の患者集団ではデノスマブはアレンドロネートと比較して費用節減であった。社会の立場から評価した場合，65歳，70歳の集団におけるデノスマブのICERは$25,700/QALY，$5,000/QALYであった。
75歳，椎体骨折の既往がある骨粗鬆症の女性	5年間のデノスマブによる治療	5年間のアレンドロネートによる治療，無治療	マルコフモデル（大腿骨近位部骨折と椎体骨折の二次性骨折を含む12状態で構成）	生涯	アレンドロネートと比較したデノスマブのICERは，$40,241/QALYと推定された。BMDがYAMの60％である80歳女性に対するデノスマブのICERは，$22,469/QALYと推定された。
65～75歳，椎体骨折の既往のある骨粗鬆症の女性	3年間のゾレドロン酸による治療	3年間のアレンドロネートによる治療	マイクロシミュレーションモデル（椎体骨折の既往あり，椎体骨折・大腿骨近位部骨折の既往あり，椎体骨折・その他の骨折の既往あり，すべての既往あり，寝たきり，死亡の6状態で構成）	生涯	70歳の患者集団では，ゾレドロン酸がアレンドロネートより劣位であり，QALYの増分は－0.004～－0.000，費用の増分は$430～$493であった。
平均78歳，脆弱性骨折の既往のある骨粗鬆症の女性	1年間のロモソズマブ＋4年間のアレンドロネートによる治療	2年間のテリパラチド＋3年間のアレンドロネートによる治療	マルコフモデル（大腿骨近位部骨折，椎体骨折，その他の骨折を含む7状態で構成）	生涯	テリパラチド・アレンドロネート逐次療法と比較して，ロモソズマブ・アレンドロネート逐次療法は優位であり，$5,134ドルの費用節減，0.045QALYの増分効果をもたらした。
65～80歳，脆弱性骨折の既往のない骨粗鬆症の女性	3年間のゾレドロン酸による治療	3年間のデノスマブ＋3年間のアレンドロネートによる治療	マイクロシミュレーションモデル（既存骨折なし，椎体骨折の既往あり，大腿骨近位部骨折の既往あり，死亡の4状態で構成）	生涯	ゾレドロン酸はデノスマブ・アレンドロネート逐次療法と比較して優位（費用が小さく効果が大きい）であった。
70～80歳の骨粗鬆症の女性	2年間のテリパラチド＋8年間のアレンドロネートによる治療	10年間のアレンドロネートによる治療	マイクロシミュレーションモデル（既存骨折なし，椎体骨折の既往あり，大腿骨近位部骨折の既往あり，死亡の4状態で構成）	生涯	アレンドロネートと比較したテリパラチド・アレンドロネート逐次療法のICERは，70歳，75歳，80歳の患者集団でそれぞれ$282,300/QALY，$120,600/QALY，$56,900/QALYであった。

感度分析の結果	結論	企業協力	文献No
HRTの有効性と治療費の設定が結果に大きく影響することが示された。	閉経後の日本人女性をスクリーニングし，骨粗鬆症患者を治療することは現時点では容認できる戦略である。	NA	18
患者数や効用値，介入の費用，治療の有効性の設定が結果に影響することが示された。	ICERの閾値を$100,000/QALYとすると，過去2年間に椎体骨折を起こした70歳以上の女性にBMDスキャンを提供し，骨粗鬆症であった人を治療することは費用対効果に優れる。一方，過去2年間に椎体骨折のない女性にBMDスキャンを提供することは，85歳以上の女性であっても費用対効果に優れない。	NA	19
椎体骨折による効用値低下などの設定が結果に影響を与えることが示された。ICERの閾値を$50,000/QALYとした場合，スクリーニングが費用対効果に優れる確率は，60～64歳，65～69歳，70～74歳，75～79歳の集団で，それぞれ50.9%，56.3%，59.1%，64.7%と推定された。	60歳以上の女性に対する骨粗鬆症スクリーニングおよび治療は費用対効果に優れる。費用対効果の観点から，骨粗鬆症スクリーニングの必要性は，年齢と臨床危険因子によって決定されるべきである。	なし	20
アレンドロネートによる治療期間と中止後の効果残存期間の仮定がICERに大きな影響を与えた。ICERの閾値を$50,000/QALYとした場合，二次性骨折予防のためのOLSが費用対効果に優れる確率は，いずれの年齢の患者集団でもほぼ100%と推定された。	アレンドロネートによる二次性骨折予防は費用対効果に優れる。さらに，大腿骨近位部骨折の家族歴があり，アルコール摂取量が多い高リスク患者においては，二次性骨折予防は治療を行わない場合と比べて費用節減が見込まれる。	なし	21
年齢，BMD，臨床的危険因子の数に影響されることが示された。ICERの閾値を$50,000/QALYとして，危険因子が1つ，2つ，3つある場合，アレンドロネートが費用対効果に優れる確率は，それぞれ0.2～2.6%，13.1～56.1%，99.1%であった。大腿骨近位部骨折または椎体骨折の10年確率が26.2%以上であれば，アレンドロネートは費用対効果に優れる。	費用対効果の観点から，アレンドロネートで骨減少症を治療するかどうかは，年齢，BMD，臨床的危険因子の数に基づいて決定すべきである。	なし	22
年齢が低い，BMDが低い，GCの用量が多い，骨折の既往があるほうが，ICERが小さいことが示された。ICERに強く影響するパラメータは，費用と効果に対する割引率であった。その他，椎体骨折による効用値減少，アレンドロネートの有効性などのパラメータにも影響された。	骨減少症または骨粗鬆症の閉経後女性に対するGCを用いた予防的アレンドロネート療法の費用対効果は，年齢，BMD，GC用量，および骨折の既往の有無に敏感である。現在の日本の臨床ガイドラインにおける閉経後女性骨減少症または骨粗鬆症患者に対するGCを用いた治療適応は，骨折リスクの低い限られた患者を除き，費用対効果に優れる可能性が高いことが示唆された。	なし	23
大腿骨近位部骨折および臨床的椎体骨折のリスク低下に関するデノスマブの有効性，およびアレンドロネートと比較したデノスマブの非継続の率比が結果に大きな影響もつことが示された。ICERの閾値を$50,000/QALYとして，デノスマブがアレンドロネートと比較して費用対効果に優れる確率は，89～100%であった。	デノスマブを6ヵ月ごとに5年間投与した場合，アレンドロネートを5年間毎週投与した場合と比較して，費用節減が見込まれる，または，費用対効果に優れる。	なし	24
デノスマブおよびアレンドロネートによる大腿骨近位部骨折の相対リスク，コンプライアンス，デノスマブの薬剤費，デノスマブの中止後の効果残存の設定が結果に大きな影響をもつことが示された。	BMDがYAMの65%で椎体骨折の既往がある75歳の日本人女性に対するデノスマブ治療は，アレンドロネート治療と比較して費用対効果に優れる。75歳以上では，BMDがYAMの65%以下の患者で，デノスマブ治療はアレンドロネート治療よりも費用対効果に優れる可能性がある。	なし	25
大腿骨近位部骨折の相対リスクと薬剤費が，ゾレドロン酸の費用対効果に強く影響することが示された。治療の継続性を考慮したシナリオ分析では，Tスコアが－2.0，－2.5，－3.0の患者集団において，アレンドロネートと比較したゾレドロン酸のICERは，$47,435/QALY，$27,018/QALY，$10,749/QALYと推定された。	ゾレドロン酸はアレンドロネートより劣位であるが，QALYの増分は非常に小さい。年1回投与のゾレドロン酸治療がコンプライアンスと持続性において有利であることを考慮すると，ゾレドロン酸はアレンドロネートと比較して費用対効果の高い治療選択肢である可能性がある。	あり	26
モデルの仮定と入力の不確実性に対して頑健であった。	ロモソズマブ・アレンドロネート逐次療法はテリパラチド・アレンドロネート逐次療法よりも費用が小さく，効果が大きい。	あり	27
結果はゾレドロン酸の有効性やゾレドロン酸またはデノスマブの継続率により影響を受ける。ゾレドロン酸が費用対効果に優れる確率は98～100%であった。	年1回のゾレドロン酸静注3年間投与は，年2回のデノスマブ皮下注3年間投与と週1回のアレンドロネート経口投与3年間投与の連続投与と比較して，費用節減が見込まれる。	なし	28
テリパラチド・アレンドロネート逐次療法は，70歳，75歳，80歳の患者集団において，それぞれテリパラチドの85%，50%，15%の価格割引により，費用対効果が良好となった。テリパラチドまたはアレンドロネートの有効性の設定に特に敏感であった。テリパラチド・アレンドロネート逐次療法が費用対効果に優れる確率は，70歳，75歳，80歳の患者集団でそれぞれ0%，1%，37%であった。	テリパラチド・アレンドロネートの逐次投与は，テリパラチドのバイオシミラーが利用できるようになった現在でも，アレンドロネート単剤療法と比較して費用対効果に劣る。	なし	29

34,233/QALYの範囲で推定され，ICERの閾値を$50,000/QALYとした場合，二次性骨折予防のためのOLS下での治療が費用対効果に優れることが示唆された[21]。さらに，大腿骨近位部骨折の家族歴があり，アルコール摂取量が多い高リスク患者においては，二次性骨折予防は治療を行わない場合と比べて費用節減が見込まれることが示されている。

3）治療開始条件と費用対効果

65～75歳で骨折既往のない骨量減少症・骨粗鬆症の女性を対象に，5年間のBPによる初発骨折予防治療を行った場合の費用対効果をさまざまな患者条件のもと評価した事例が報告されている[22]。それによると，年齢，BMD，骨折危険因子数に基づき，よりリスクの高い集団を対象とした治療を推奨している。なお，予防的治療のICERが$50,000/QALY以下となるための患者の大腿骨近位部骨折と臨床椎体骨折の10年確率の合計値を約26.2％以上と推計している[22]。また，45～65歳でグルココルチコイド（GC）を服用する閉経後の女性を対象に，5年間のBPによる初発骨折予防治療を行った場合の費用対効果を評価した事例では，年齢が低い，BMDが低い，GCの用量が多い，骨折の既往があるほうが，費用対効果に優れることが示された[23]。また，さまざまな患者条件でのシミュレーションの結果，わが国の臨床ガイドラインにおける閉経後女性骨減少症または骨粗鬆症患者に対するBPを用いた治療適応は，骨折リスクの低い限られた患者を除き，費用対効果に優れる可能性が高いことが示されている[23]。

4）さまざまな治療法の費用対効果

BPや抗RANKL抗体薬（デノスマブ），テリパラチド，抗スクレロチン抗体薬（ロモソズマブ）など，治療薬間の比較を行った医療経済評価も複数実施されている。Moriらは，65～80歳，骨折既往のない骨粗鬆症の女性を対象に，5年間のデノスマブ治療と5年間のアレンドロネート治療とを比較しており，75歳，80歳の患者ではデノスマブがアレンドロネートと比較して効果が大きく，費用が小さいことが示された[24]。また65歳，70歳の患者でもデノスマブは費用対効果の観点から許容されることを報告している[24]。Yoshizawaらも75歳で椎体骨折の既往がある骨粗鬆症を対象に，同様の評価を行っており，BMDがYAMの65％で椎体骨折の既往がある75歳の日本人女性に対するデノスマブ治療は，アレンドロネート治療と比較して費用対効果に優れることを報告している[25]。

Moriwakiらは，65～75歳で椎体骨折の既往のある骨粗鬆症を対象に，3年間のゾレドロン酸治療と3年間のアレンドロネート治療とを比較しており，ゾレドロン酸はアレンドロネートより効果が小さく，費用が大きくなるが，QALYの増分は非常に小さく，年1回投与のゾレドロン酸治療がコンプライアンスと持続性において有利であることを考慮すると，ゾレドロン酸はアレンドロネートと比較して費用対効果の高い治療選択肢である可能性があることを報告している[26]。

近年は，複数の薬物による逐次療法の費用対効果も検討されている。Haginoらは，脆弱性骨折の既往のある骨粗鬆症に対する1年間のロモソズマブ＋4年間のアレンドロネート逐次療法と2年間のテリパラチド＋3年間のアレンドロネート逐次療法とを比較しており，ロモソズマブ・アレンドロネート逐次療法が，テリパラチド・アレンドロネート逐次療法よりも費用が小さく，効果が大きくなることを示している[27]。Moriらは，脆弱性骨折の既往のない骨粗鬆症に対する3年間のゾレドロン酸治療と3年間のデノスマブ＋3年間のアレンドロネート逐次療法とを比較しており，ゾレドロン酸の有効性や継続率により影響を受けるものの，ゾレドロン酸のほうが効果が大きく，費用が小さくなることを報告している[28]。また，Moriらは，2年間のテリパラチド＋8年間のアレンドロネート逐次療法と10年間のアレンドロネート治療とを比較し，テリパラチド・アレンドロネートの逐次投与は，テリパラチドのバイオシミラーが利用できるようになった現在でも，アレンドロネート単剤療法と比較して費用対効果に劣ることを報告している[29]。

3．国際ガイドライン比較とAPCOフレームワーク

アジア太平洋骨粗鬆症コンソーシアム（Asia Pacific Consortium for Osteoporosis: APCO）は，アジア太平洋地域の19の国と地域から集められた骨粗鬆症の診療ガイドラインを比較検討し，今後の診療プロセスの標準化のための枠組み（フレームワーク）を作成した[30]。APCOでは，参加する16の国と地域のガイドラインから選択された100項目に及ぶ要因をデルファイコンセンサスプロセスで検討し，今後ガイドラインに組み込むことが望ましい16の臨床基準（クリニカルスタンダード）を選定した（**表8-3**）。

クリニカルスタンダードは，5IQsとよばれる6つの観点から整理した。Identification（骨折リスクのある患者の特定），Investigation（検査・診断による骨折リスク評価），Information（教育と情報提供），Intervention（治療と予防介入），Integration（治療プロセスの統合），Quality（人材育成・監査・相互批評などによるシステムの品質維持・改善）のことである。また，ガイドラインには以下の項目が含まれているかどうか検証することが望ましいとされている。

表8-3　APCOフレームワーク

クリニカルスタンダード	到達レベルならびに使用するツールなどポイント
1．脆弱性骨折の患者の特定	レベル1：大腿骨近位部骨折を有する患者を特定する レベル2：大腿骨近位部骨折／臨床椎体骨折患者を特定する レベル3：大腿骨近位部骨折，臨床／形態椎体骨折，その他の部位の主要骨粗鬆症性骨折患者を特定する
2．一般的な臨床的危険因子を持つ患者の特定	
3．骨量減少／骨折リスク上昇を引き起こす薬剤を服用する患者を特定	
4．骨に影響を与える併存疾患を有する患者を特定	
5．骨折リスク評価ツール ／骨粗鬆症スクリーニングツールによる骨折リスク／骨粗鬆症リスクを予測する	FRAX®，GARVAN，OSTAなど
6．椎体骨折の同定 単純X線検査（もしくはCT，MRIなど），DXAによる椎体骨折評価（VFAなど）により椎体骨折患者をスクリーニングする	レベル1：臨床的椎体骨折患者を特定する レベル2：画像検査で偶発的に発見された椎体骨折患者を特定する レベル3：椎体骨折発見を目的とした画像検査を用いることで椎体骨折患者を特定する
7．転倒リスク評価	
8．セルフケアに関する情報提供	カルシウム，ビタミンD，日光曝露，運動など
9．薬物治療開始決定と薬剤選択	
10．骨粗鬆症治療薬の副作用の明示	
11．薬物治療のモニタリング	骨代謝マーカー，骨密度検査など
12．薬物治療期間	逐次療法，休薬期間などについても言及
13．服薬遵守（アドヒアランス）	
14．非薬物療法	運動療法，栄養療法など
15．長期管理計画	
16．療養の品質管理指標 ガイドラインに基づいた治療継続に関する品質管理について解説することが必要とされる	レベル1：施設での監査を実施し，上記スタンダード（1～9，13，15）の遵守を評価する レベル2：地域での骨折／骨粗鬆症レジストリ登録 レベル3：国／地域全体での骨折／骨粗鬆症レジストリ登録

1．脆弱性骨折を有する患者の特定

レベル 1：大腿骨近位部骨折を有する患者を特定する。

レベル 2：大腿骨近位部骨折／臨床椎体骨折患者を特定する。

レベル 3：大腿骨近位部骨折，臨床／形態椎体骨折，その他の部位の主要骨粗鬆症性骨折患者を特定する。

2．一般的な臨床的危険因子をもつ患者の特定

骨粗鬆症の一般的危険因子を有する患者を特定し，骨の健康状態の評価と（必要に応じて）転倒リスク評価を求めている。また，男女の年齢の閾値を国・地域ごとに定めることも求めている。

3．骨量減少／骨折リスク上昇を引き起こす薬剤を服用する患者を特定

骨量減少／骨折リスクを引き起こす薬剤を服用する患者を特定し，骨の健康状態の評価と（必要に応じて）転倒リスク評価を求めている。また，一般的な薬剤が骨量減少／骨折リスク上昇に関与することを記載する。

4．骨量減少／骨折リスクを引き起こす併存疾患を有する患者を特定

一般的な併存疾患が骨の健康状態に影響を与える可能性があることに言及する。

5．骨折リスク評価ツール／骨粗鬆症スクリーニングツール

各国／地域ごとの骨折リスク評価ツール（FRAX®，GARVANなど）や骨粗鬆症スクリーニングツール（Osteoporosis Self Assessment Tool for Asia: OSTAなど）を用いて，将来の骨折リスク／骨粗鬆症リスクを予測する。

6．椎体骨折の同定

X線像（もしくはCT，MRIなど），DXAによる椎体骨折評価（vertebral fracture assessment: VFAなど）により，椎体骨折患者をスクリーニングする。椎体骨折は無症状であることも多いので，より積極的に検索するかどうかで3段階に分かれる。

レベル 1：臨床的椎体骨折患者を特定する。

レベル 2：画像検査で偶発的に発見された椎体骨折患者を特定する。

レベル 3：椎体骨折発見を目的とした画像検査を用いることで椎体骨折患者を特定する。

7．転倒リスク評価

8．セルフケアに関する情報提供

カルシウム・ビタミンD摂取，日光曝露，運動，疾病概念など骨粗鬆症のセルフケアに関する情報を提供する。

9．薬物治療開始決定と薬剤選択

国／地域ごとに費用対効果も考慮しながら介入閾値を決定する。含まれるべき内容として，①脆弱性骨折の既往歴，②骨密度低下（Tスコア≦−2.5 SD），③国／地域ごとに決定した骨折介入閾値などがあげられる。

10．骨粗鬆症治療薬の副作用の明示

薬物による一般的な副作用について言及する。

11．薬物治療のモニタリング

治療のモニタリング方法として骨代謝マーカー，骨密度検査などがあげられる。

12．薬物治療期間

薬物治療の期間，逐次療法，休薬期間について言及する。

13．服薬遵守（アドヒアランス）

薬物治療開始後の服薬遵守（アドヒアランス）についての継続的な評価と，アドヒアランス不良となった場合の適切な是正方法について言及する。

14．非薬物療法

運動療法，栄養療法（カルシウム摂取を含む），その他の非薬物治療（ヒッププロテクターなど）。

15．長期管理計画

患者とともに，薬物治療ならびに非薬物治療についての長期計画を作成し，薬物治療・非薬物治療に関する推奨事項と必要に応じて転倒予防対策について盛り込むことを求める。

16．療養の品質管理指標

ガイドラインに基づいた治療継続に関する品質

管理について解説することが必要とされる。

レベル 1：施設での監査を実施し，上記スタンダード（1 ～ 9，13，15）の遵守を評価する。

レベル 2：地域での骨折／骨粗鬆症レジストリ登録。

レベル 3：国／地域全体での骨折／骨粗鬆症レジストリ登録。

資料文献

1） 文部科学省，厚生労働省，経済産業省．人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針．https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf
2） 医薬品医療機器総合機構．ICH-E6 GCP（医薬品の臨床試験の実施基準）．https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0028.html
3） 厚生労働省．臨床研究法について．https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html
4） 厚生科学審議会科学技術部会．参考資料 3：臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン（平成 18 年 3 月 臨床研究の倫理と利益相反に関する検討班 文部科学省「21 世紀型産学官連携手法の構築に係るモデルプログラム」）．http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0606-3.html
5） パブリックヘルスリサーチセンター．A-TOP 研究会．https://www.phrf.jp/csp/csp-a-top/about
6） 黒田龍彦，宮川信明，宮崎輝彦，他．A-TOP研究会：JOINT（Japanese Osteoporosis Intervention Trial）の現状と展望．日本臨床 2009；67：1017-21．
7） 田中司朗，中塚夕貴，高橋佳唯人．骨粗鬆症臨床試験の方法―a pragmatic approach．日骨粗鬆症会誌 2023；9：227-35．
8） 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．
9） 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．
10） Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al. A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group. 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．
11） Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, et al. Comparison of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared with treatment with risedronate alone in patients with osteoporosis: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03. J Bone Miner Metab 2017；35：385-95．
12） Uemura Y, Sone T, Tanaka S, et al. Adequate Treatment of Osteoporosis (A-TOP) Research Group. Randomized head-to-head comparison of minodronic acid and raloxifene for fracture incidence in postmenopausal Japanese women: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-04. Curr Med Res Opin 2020；36：1847-59．
13） Hagino H, Sugimoto T, Tanaka S, et al. A randomized, controlled trial of once-weekly teriparatide injection versus alendronate in patients at high risk of osteoporotic fracture: primary results of the Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05. Osteoporos Int 2021；32：2301-11．
14） Mori S, Hagino H, Sugimoto T, et al. Sequential therapy with once-weekly teriparatide injection followed by alendronate versus monotherapy with alendronate alone in patients at high risk of osteoporotic fracture: final results of the Japanese Osteoporosis Intervention Trial-05. Osteoporos Int 2023；34：189-99．
15） Soen S, Uemura Y, Tanaka S, et al. A crossover comparison of patient satisfaction with two teriparatide regimens: primary results of the Japanese Osteoporosis Intervention Trial 06 (JOINT-06). J Bone Miner Metab 2024；42：582-90．
16） Soen S, Uemura Y, Tanaka S, et al. Randomized crossover comparison of two teriparatide self-injection regimens for primary osteoporosis: Interim report (end of 52-week treatment) of the Japanese Osteoporosis Intervention Trial 06 (JOINT-06). J Bone Miner Metab 2025；43：284-92．
17） Imai T, Hosoi T, Hagino H, et al. Antiresorptive Drugs and the Risk of Femoral Shaft Fracture in Men and Women With Osteoporosis: A Cohort Study Using the National Database of Health Insurance Claims of Japan. J Epidemiol 2023；33：633-39．
18） Nagata-Kobayashi S, Shimbo T, Fukui T. Cost-effectiveness analysis of screening for osteoporosis in postmenopausal Japanese women. J Bone Miner Metab 2002；20：350-7．
19） 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．
20） Yoshimura M, Moriwaki K, Noto S, et al. A model-based cost-effectiveness analysis of osteoporosis screening and treatment strategy for postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int 2017；28：643-52．
21） Moriwaki K, Noto S. Economic evaluation of

osteoporosis liaison service for secondary fracture prevention in postmenopausal osteoporosis patients with previous hip fracture in Japan. Osteoporos Int 2017; 28: 621-32.
22) Moriwaki K, Komaba H, Noto S, et al. Cost-effectiveness of alendronate for the treatment of osteopenic postmenopausal women in Japan. J Bone Miner Res 2013; 28: 395-403.
23) Moriwaki K, Fukuda H. Cost-effectiveness of implementing guidelines for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japan. Osteoporos Int 2019; 30: 299-310.
24) Mori T, Crandall CJ, Ganz DA. Cost-effectiveness of denosumab versus oral alendronate for elderly osteoporotic women in Japan. Osteoporos Int 2017; 28: 1733-44.
25) Yoshizawa T, Nishino T, Okubo I, et al. Cost-effectiveness analysis of drugs for osteoporosis treatment in elderly Japanese women at high risk of fragility fractures: comparison of denosumab and weekly alendronate. Arch Osteoporos 2018; 13: 94.
26) Moriwaki K, Mouri M, Hagino H. Cost-effectiveness analysis of once-yearly injection of zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in Japan. Osteoporos Int 2017; 28: 1939-50.
27) Hagino H, Tanaka K, Silverman S, et al. Cost effectiveness of romosozumab versus teriparatide for severe postmenopausal osteoporosis in Japan. Osteoporos Int 2021; 32: 2011-21.
28) Mori T, Crandall CJ, Fujii T, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with sequential denosumab/alendronate for older osteoporotic women in Japan. Arch Osteoporos 2021; 16: 113.
29) Mori T, Crandall CJ, Fujii T, et al. Cost-effectiveness of sequential daily teriparatide/weekly alendronate compared with alendronate monotherapy for older osteoporotic women with prior vertebral fracture in Japan. Arch Osteoporos 2021; 16: 72.
30) Chandran M, Mitchell PJ, Amphansap T, et al. Development of the Asia Pacific Consortium on Osteoporosis (APCO) Framework: clinical standards of care for the screening, diagnosis, and management of osteoporosis in the Asia-Pacific region. Osteoporos Int 2021; 32: 1249-75.

付　表

付表1　日本人における骨密度のカットオフ値（g/cm²）[注1]

女　性

部　位	機　種	骨密度（YAM±SD）	YAMの80％に相当する骨密度値	骨粗鬆症のカットオフ値[注2]
腰　椎（L1～L4）	QDR*	0.989±0.112	0.791	0.709
	DPX*	1.152±0.139	0.922	0.805
	DCS-900*	1.020±0.116	0.816	0.730
腰　椎（L2～L4）	QDR	1.011±0.119	0.809	0.708
	DPX	1.192±0.146	0.954	0.834
	DCS-900*	1.066±0.126	0.853	0.751
	XR	1.040±0.136	0.832	0.728
	1X	1.084±0.129	0.867	0.758
大腿骨頸部	QDR*	0.790±0.090	0.632	0.565
	DPX*	0.939±0.114	0.751	0.654
	DCS-900*	0.961±0.114	0.769	0.676
Total hip（全大腿骨近位部）	QDR*	0.875±0.100	0.700	0.625
	DPX*	0.961±0.130	0.769	0.636
	DCS-900*	0.960±0.114	0.768	0.675
橈　骨	DCS-600	0.646±0.052	0.517	0.452
	XCT-960[注3]	405.36±61.68	324.29	283.75
	pDXA	0.753±0.066	0.602	0.527
	DTX-200	0.476±0.054	0.381	0.333
第二中手骨	CXD[注4]	2.741±0.232	2.193	1.919
	DIP[注4]	2.864±0.247	2.291	2.005

男　性

部　位	機　種	骨密度（YAM±SD）	YAMの80％に相当する骨密度値	骨粗鬆症のカットオフ値[注2]
橈　骨	DCS-600	0.772±0.070	0.618	0.540
	DTX-200	0.571±0.065	0.457	0.400
第二中手骨	DIP[注4]	2.984±0.294	2.387	2.089

注1　1996年度改訂版診断基準のデータに2006年のデータ（*印で示す機種）を追加，変更した。
注2　脆弱性骨折のない場合のカットオフ値（YAMの70％または－2.5 SD）を示す。
注3　XCT-960：mg/cm³
注4　CXD，DIP：mmAl
原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）より引用

付表2　原発性骨粗鬆症診療で測定に健康保険が適用される骨代謝マーカー

（2025年5月時点）

	検体	測定法*1	基準値*1				カットオフ値*2		最小有意変化(MSC)(%)*3	保険点数(点)
			男性	女性（閉経前）	女性（閉経後）	単位	骨量減少	骨折		
骨吸収マーカー										
NTX	血清	EIA	9.5～17.7	7.5～16.5	10.7～24.0	nmol BCE/L	13.6	16.5	16.3	156
CTX	血清	ECLIA	–	0.112～0.738	–	ng/mL	–	0.653	23.2	170
TRACP-5b	血清	EIA	170～590	120～420（30～44歳：YAM）	250～760	mU/dL	309	420	12.4	156
DPD	尿	EIA	2.0～5.6	2.8～7.6	3.3～13.1	nmol/mmol・Cr	5.9	7.6	23.5	191
NTX	尿	CLEIA	13.0～66.2	9.3～54.3	14.3～89.0	nmol BCE/mmol・Cr	35.3	54.3	27.3	156
CTX	尿	EIA	–	40.3～301.4	–	μg/mmol・Cr	184.1	301.4	23.5	169
骨形成マーカー										
BAP	血清	CLEIA	3.7～20.9	2.9～14.5	3.8～22.6	μg/L	–	–	9.0	157
Intact P1NP	血清	RIA	19.0～83.5	14.9～68.8（30～44歳）	27.0～109.3（45～80歳）	μg/L	–	–	12.1	163
total P1NP	血清	ECLIA	18.1～74.1（30～83歳）	16.8～70.1（30～44歳）	26.4～98.2（45～79歳）	μg/L	–	–	14.4	160
骨マトリックス関連マーカー										
ucOC	血清	CLEIA	4.5（カットオフ値）			ng/mL	–	4.5	32.2	154

MSC：minimum significant change
NTX：Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド，CTX：Ⅰ型コラーゲン架橋C-テロペプチド，TRACP-5b：酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b，
DPD：デオキシピリジノリン，NTX：Ⅰ型コラーゲン架橋N-テロペプチド，
BAP：骨型アルカリホスファターゼ，P1NP：Ⅰ型プロコラーゲン-N-プロペプチド，ucOC：低カルボキシル化オステオカルシン
EIA: enzyme immunoassay（酵素免疫測定法），ECLIA: electrochemiluminescence immunoassay（電気化学発光免疫測定法），
CLEIA: chemiluminescent enzyme immunoassay（化学発光酵素免疫測定法），RIA: radioimmunoassay（放射性免疫測定法）
DPD，NTX，CTX，total P1NP，ucOCはCKDステージ3以上の腎機能障害の影響を受ける。

*1：測定法および基準値はキットメーカーの添付文書および文献1～3より引用。基準値には施設間差があることに注意する必要がある。
*2：骨量減少カットオフ値：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＋1.96 SDに相当。
*3：キットメーカーの添付文書および文献1，2，4より引用。最小有意変化（MSC）：有意な変化があったと判断するのに必要な最小の変化。

文献1：日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会（編）．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2018年版
文献2：Nishizawa Y, Miura M, Ichimura S, et al. Executive summary of the Japan Osteoporosis Society Guide for the Use of Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Treatment of Osteoporosis (2018 Edition) . Clin Chim Acta 2019; 498: 101-7.
文献3：日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会（編）．骨代謝マーカーハンドブック
文献4：日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会（編）．骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン2012年版

付表3　カルシウム自己チェック表

		0点	0.5点	1点	2点	4点	点数
1	牛乳を毎日どのくらい飲みますか？	ほとんど飲まない	月1～2回	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	
2	ヨーグルトをよく食べますか？	ほとんど食べない	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	ほとんど毎日2個	
3	チーズ等の乳製品やスキムミルクをよく食べますか？	ほとんど食べない	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
4	大豆，納豆など豆類をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
5	豆腐，がんも，厚揚げなど大豆製品をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
6	ほうれん草，小松菜，チンゲン菜などの青菜をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
7	海藻類をよく食べますか？	ほとんど食べない	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日		
8	シシャモ，丸干しいわしなど骨ごと食べられる魚を食べますか？	ほとんど食べない	月1～2回	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	
9	しらす干し，干し海老など小魚類を食べますか？	ほとんど食べない	週1～2回	週3～4回	ほとんど毎日	2種類以上毎日	
10	朝食，昼食，夕食と1日に3食を食べますか？		1日1～2食		欠食が多い	きちんと3食	

合計点数	判定	コメント
20点以上	良い	1日に必要な800mg以上とれています。 このままバランスのとれた食事を続けましょう。
16～19点	少し足りない	1日に必要な800mgに少し足りません。 20点になるよう，もう少しカルシウムをとりましょう。
11～15点	足りない	1日に600mgしかとれていません。このままでは骨がもろくなっていきます。 あと5～10点増やして20点になるよう，毎日の食事を工夫しましょう。
8～10点	かなり足りない	必要な量の半分以下しかとれていません。 カルシウムの多い食品を今の2倍とるようにしましょう。
0～7点	まったく足りない	カルシウムがほとんどとれていません。 このままでは骨が折れやすくなってとても危険です。食事をきちんと見直しましょう。

付表4　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。
日本人の食事摂取基準2025年版による18歳以上男女のビタミンKの目安量150μg/日

付表5　日本人の食事摂取基準（2025年版）によるカルシウムの推奨量（mg/日）

年齢	男性	女性
18～29歳	800	650
30～49歳	750	650
50～64歳	750	650
65～74歳	750	650
75歳以上	750	600

耐容上限量18歳以上男女とも2,500 mg/日

付表6　日本人の食事摂取基準（2025年版）によるビタミンDの目安量（μg/日）

年齢	男性	女性
18～29歳	9.0	9.0
30～49歳	9.0	9.0
50～64歳	9.0	9.0
65～74歳	9.0	9.0
75歳以上	9.0	9.0

耐容上限量18歳以上男女とも100μg/日
日照により皮膚でビタミンDが産生されることをふまえ，可能な範囲で適度な日光浴を心掛ける。

付表7　カルシウムを多く含む食品

食品名	可食部100gあたり（mg）	1回使用量（g）	1回使用量あたりカルシウム量（mg）
普通牛乳	110	180	198
ヨーグルト（全脂無糖）	120	130	156
プロセスチーズ	630	20	126
ワカサギ	450	80	360
シシャモ（生干し）	330	50	165
しらす干し（半乾燥品）	520	10	52
木綿豆腐	93	75	70
糸引き納豆	91	40	36
小松菜	170	80	136
青梗菜	100	80	80

付表8　ビタミンDを多く含む食品

食品名	可食部100gあたり（μg）	1回使用量（g）	1回使用量あたりビタミンD量（μg）
べにさけ	33.0	80	26.4
まいわし	32.0	110	35.2
サンマ　皮付き	16.0	100	16.0
太刀魚	14.0	80	11.2
ぶり　成魚	8.0	80	6.4
シラス干し（半乾燥品）	61.0	10	6.1
マイタケ	4.9	50	2.5
きくらげ　乾	85.0	2	1.7
乾燥しいたけ　乾	17.0	10	1.7
鶏卵　全卵	3.8	50	1.9

付表9　ビタミンKを多く含む食品

食品名	可食部100gあたり（μg）	1回使用量（g）	1回使用量あたりビタミンK量（μg）
糸引き納豆	870	40	348
モロヘイヤ	640	60	384
小松菜	210	80	168
ほうれん草　通年	270	60	162
春菊	250	50	125
菜の花	250	50	125
キャベツ	79	50	40
鶏むね肉 若どり　皮なし	16	120	19.2
カットわかめ　乾	1600	1	16
鶏卵　全卵	12	50	6

付表10　ビタミンB_6を多く食品

食品名	可食部100gあたり（mg）	1回使用量（g）	1回使用量あたりビタミンB_6量（mg）
クロマグロ 天然　赤身	0.85	80	0.68
カツオ　春獲り	0.76	80	0.61
サンマ　皮付き	0.54	100	0.54
牛レバー	0.89	80	0.71
鶏ささみ　若どり	0.62	80	0.50
鶏ひき肉	0.52	80	0.42
赤ピーマン	0.37	60	0.22
ししとう	0.39	45	0.18
バナナ	0.38	90	0.34
玄米ごはん	0.21	150	0.32

付表11　ビタミンB_{12}を多く含む食品

食品名	可食部100gあたり（μg）	1回使用量（g）	1回使用量あたりビタミンB_{12}量（μg）
赤貝	59.0	40	23.6
あさり	44.8	40	17.9
しじみ	68.0	20	13.6
牡蠣	23.0	40	9.2
サンマ　皮付き	16.0	100	16.0
ワカサギ	7.9	80	6.3
牛レバー	53.0	80	42.4
鶏レバー	44.0	60	26.4
プロセスチーズ	3.2	20	0.6
普通牛乳	0.3	180	0.5

付表12　葉酸を多く含む食品

食品名	可食部100gあたり（μg）	1回使用量（g）	1回使用量あたり葉酸量（μg）
牛レバー	1000	80	800
鶏レバー	1300	60	780
菜の花	340	50	170
モロヘイヤ	250	60	150
ブロッコリー	220	60	132
ほうれん草　通年	210	60	126
アスパラガス	190	60	114
枝豆	320	40	128
イチゴ	90	90	81
糸引き納豆	130	40	52

付表7～12：日本食品標準成分表2020年版（八訂）より作成。基本的に食品は「生」の値を使用。

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　　桑史
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	山﨑　　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

1. 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。
2. 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。
3. 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。
4. 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最近のお身体および生活の状態についてお聞きするものです。お答え頂きました内容について，あなたのプライバシーは守られます。

担当者からこの調査の目的と趣旨について十分に説明を受けて，回答にご同意がいただけましたら該当欄にご署名のうえ質問にお答えください。

回答日

＿＿＿＿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：＿＿＿＿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」の方にお聞きします。

a．それはいくつの時でしたか。（＿＿＿歳ころ）

b．治療を受けていますか。どちらか選んで○をつけてください。

（1）受けていない　（2）受けている　「受けている」の方にお聞きします。当てはまることに○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します。お独りでお住いでしょうか。同居でしょうか。

1）独居　2）同居者がいる：その場合，どなたと同居されていますか。当てはまる方全てに○をつけてください。

①配偶者　②両親　③配偶者の両親　④子供　⑤孫　⑥子供や孫の配偶者　⑦同胞（兄弟・姉妹）
⑧親戚　⑨友人　⑩その他

3）別居しているが近親者が近くに住んでいる。

13．身の回りのこと（トイレ，入浴，着替え，歩行など）を手伝ってくれる方が必要ですか。

1）必要ない　2）時々必要　3）いつも必要

14．必要と答えた方にお聞きします。身の回りのことを手伝ってくれる方はどなたですか。当てはまる方にいくつでも○をつけてください。

①配偶者　②両親　③配偶者の両親　④子供　⑤孫　⑥子供や孫の配偶者　⑦同胞（兄弟・姉妹）
⑧親戚　⑨友人　⑩ヘルパーの方　⑪介護職員　⑫その他

評　価　表

（次の質問に，どうぞ必ず回答をお選びください。）

《Ⅰ．痛み》

次の 5 つの質問はあなたの背中や腰の痛みについて先週の状態をお聞きします。
それぞれの質問で，当てはまる回答を 1 つ選び，○をつけてください。

1．先週，何日くらい背中や腰に痛みがありましたか。
1）全くなかった　2）1 週間に 1 日以下　3）1 週間に 2，3 日　4）1 週間に 4〜6 日　5）毎日あった

2．背中や腰に痛みがあった時，日中どのくらい続きましたか。
1）痛みはなかった　2）1〜2 時間　3）3〜5 時間　4）6〜10 時間　5）1 日中

3．身体をじっとしている時，背中や腰の痛みはどの程度でしたか。
1）全く痛みを感じなかった　2）少し痛かった　3）痛かった　4）ひどく痛かった　5）我慢できないくらい痛かった

4．身体を動かす時，背中や腰の痛みはどの程度でしたか。
1）全く痛みを感じなかった　2）少し痛かった　3）痛かった　4）ひどく痛かった　5）我慢できないくらい痛かった

5．先週，背中や腰の痛みのために眠れないことがありましたか。
1）1 回もなかった　2）1 回あった　3）2 回あった　4）1 晩おきくらいに眠れなかった　5）ほとんど毎晩眠れなかった

《Ⅱ．日常生活動作についてお聞きします。》

A．身の回りのこと

次の 4 つの質問は，**現在**あなたがご自身で身の回りのことをする時の状態についてお聞きします。それぞれの質問で，当てはまる回答を 1 つ選び，○をつけてください。

6．服や着物の着替えは一人でできますか。
1）容易にできる　2）少し難しいができる　3）かなり難しいができる　4）他の人の手助け（介助）が相当あればできる
5）他の人の手助け（介助）がなければ全くできない

7．トイレに入って一人で用を足すことができますか。
1）容易にできる　2）少し難しいができる　3）かなり難しいができる　4）他の人の手助け（介助）が相当あればできる
5）全くできない

8．用を足す時（大便をする），普段は和式と洋式トイレのどちらをお使いですか。
1）和式トイレ，洋式トイレのどちらでも使える　2）和式トイレを使えるが，少し難しい
3）和式トイレを使えず，洋式トイレしか使えない

9．お風呂に一人で入っていますか。
1）一人で容易に入っている　2）少し難しいが一人で入っている　3）かなり難しいが何とか一人で入っている
4）他の人の手助け（介助）が相当あれば入れる　5）他の人の手助け（介助）がなければ全くできない

B．家　事

次の 5 つの質問は**現在**あなたが日頃行っている家事についてお聞きしています。他にやってくれる人がいる場合は，ご自身ができるかどうかということでお答えください。それぞれの質問で，当てはまる回答を 1 つ選び，○をつけてください。

10．自分で食事の支度ができますか。
1）自分一人で容易にできる　2）何とか自分一人でできる　3）難しいが自分一人でできる
4）他の人の手助け（介助）があればできる　5）全く自分ではできない

11．家の掃除ができますか。
1）自分一人で容易にできる　2）何とか自分一人でできる　3）難しいが自分一人でできる
4）他の人の手助け（介助）があればできる　5）全く自分ではできない

12．手を伸ばして頭の上の棚からものをとることができますか。
1）容易にとれる　2）何とかとれる　3）難しいがとれる
4）手は届くがとれない　5）手があまり上げられずとれない

13．日用品（食料品など）の買い物を一人でできますか。
1）容易にできる　2）何とかできる　3）難しいができる
4）手助け（介助）があればできる　5）全くできない

14．5kg くらいのもの（例：1 升びん 2 本，あるいは 2 リットル入りのペットボトル 2 本）を 10 メートルくらい運べますか。
1）5kg くらいのもの（1 升びん 2 本）を容易に運べる　2）5kg くらいのもの（1 升びん 2 本）をなんとか運べる
3）2.5kg くらいのもの（1 升びん 1 本）なら容易に運べる　4）2.5kg くらいのもの（1 升びん 1 本）ならなんとか運べる
5）2.5kg のもの（1 升びん 1 本）を運べない

C．移　動
次の 7 つの質問は**現在**のあなたの歩行や外出の状態についてお聞きします。ご自身が下記のことをできるかどうかお答えください。それぞれの質問で，当てはまる回答を 1 つ選び，○をつけてください。
15．椅子（ソファを除きます）から立ち上がれますか。
1）容易に立ち上がれる　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 ヵ月に 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 ヵ月に 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 ヵ月に 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 ヵ月に 2 回くらい　5）半年に 1〜2 回以下

《Ⅳ．総合的健康度》
次の 3 つの質問は**現在**のあなたのお身体の状態についてお聞きします。それぞれの質問で，当てはまる回答を 1 つ選び，○をつけてください。
27．あなたはご自分のお身体の健康状態は年齢相応と思いますか。
1）最高に良い　2）とても良い　3）年齢相応に良い　4）あまり良くない　5）良くない
28．1 年前と比べて，あなたの現在の健康状態はいかがですか。
1）1 年前より良い　2）1 年前より少し良い　3）1 年前とほぼ同じ　4）1 年前ほど良くない　5）1 年前よりはるかに悪い

29．1 年前と比べて，あなたの現在の生活に満足を感じていますか。
1）1 年前より良い　2）1 年前より少し良い　3）1 年前とほぼ同じ　4）1 年前ほど良くない　5）1 年前よりはるかに悪い

《V．姿勢・体形》

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いう不安を感じましたか。
1）いつも不安を感じた　2）しばしば不安を感じた　3）時々不安を感じた　4）ほとんど不安を感じなかった
5）全く不安を感じなかった

35．転倒の不安のために，やりたいことを諦めたことがありましたか。
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．神経質でく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ったりいらいらすること
7）転倒または骨折するのではないかという心配があること　8）寝たきりになるのではないかという恐れがあること
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。ご協力ありがとうございました。

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 ＿＿＿年＿＿月＿＿日

腰椎　L2 ＿＿＿＿　L2-4 ＿＿＿＿
L3 ＿＿＿＿　L4 ＿＿＿＿

大腿骨　頚部 ＿＿＿＿，　転子部 ＿＿＿＿

橈骨　UD ＿＿＿＿，　1/3 ＿＿＿＿

Ⅱ. X 線撮影：撮影年月日 ＿＿＿＿＿年＿＿月＿＿日

1．圧迫骨折が認められる椎体の数字に○をつけてください。

胸椎　T3　4　5　6　7　8　9　10　11　12

腰椎　L1　2　3　4　5

2．変形性脊椎症について骨棘，椎間板狭小化の有無でお答えください。適当な回答に○をつけてください。

2-1．骨棘

胸椎：著明にあり　軽度にあり　なし

腰椎：著明にあり　軽度にあり　なし

2-2．椎間板狭小化

胸椎：2 ヵ所以上あり　1 ヵ所あり　なし

腰椎：2 ヵ所以上あり　1 ヵ所あり　なし

2-3．椎体すべり

腰椎：あり　なし

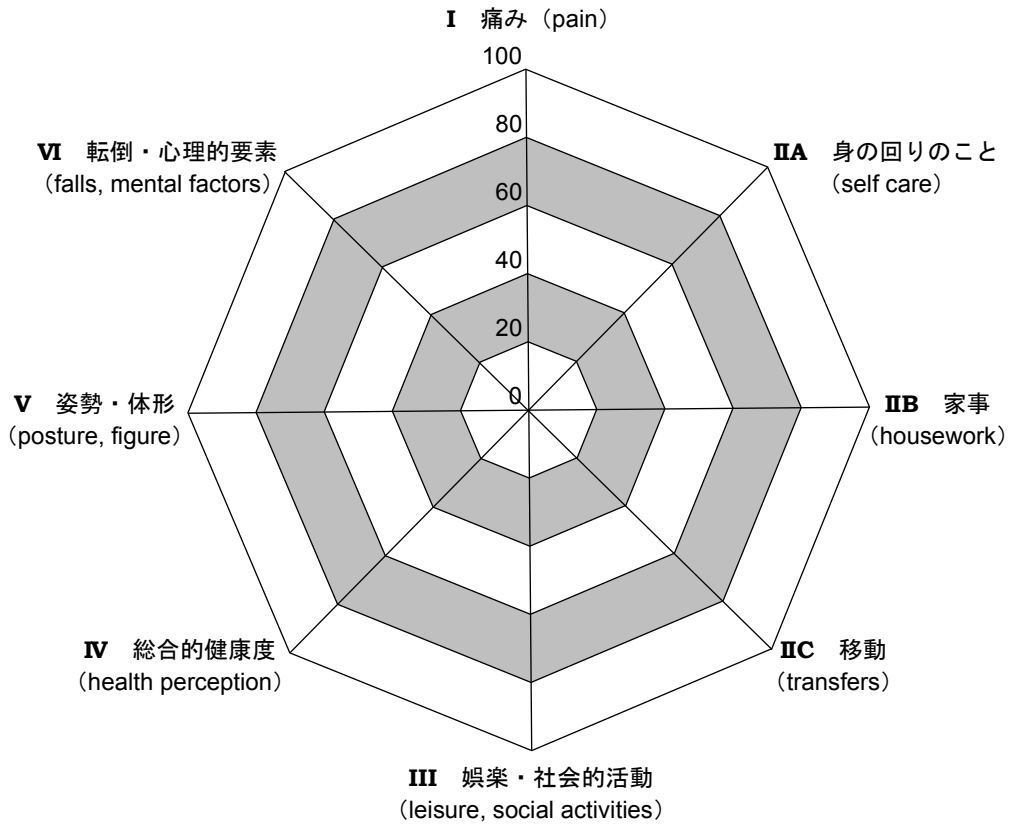
Ⅲ. 身体測定値：測定年月日 ＿＿＿＿＿年＿＿月＿＿日

回答者がご自身の身体諸計測値をご存知ない場合，お手数でも計測の上ご記入ください。

①身長＿＿＿cm　②体重＿＿＿kg　③Arm span＿＿＿cm

JOQOL のドメイン別表記

JOQOL の各ドメインの点数を 100 点満点に換算し，レーダーチャートとして表記する。
ドメインごとの点数の高低を視覚的にとらえることができる。
（遠藤直人ほか．整形外科 2003; 54: 26–31.より改変引用）



索　引

ア行

アバロパラチド　7, 15, 87, 92, 101, 102, 104, 144～146, 149, 153, 154, 159, 184
アルコール摂取　36, 37, 89, 238～240
アルファカルシドール　103, 115～118, 152, 184
アレンドロネート　88, 92, 93, 101, 105, 106, 116, 118, 122, 125, 126, 130, 134, 136, 142, 143, 149～154, 159, 184, 186, 200, 201, 235, 236, 238～240
医師主導型臨床研究　234～236
胃食道逆流症（GERD）　34, 35, 105, 185, 186
Ⅰ型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）　66, 100, 101, 104, 125, 183, 246
Ⅰ型コラーゲン架橋 C-テロペプチド（CTX）　100, 101, 104, 181, 183, 192, 246
Ⅰ型プロコラーゲン -N-プロペプチド（PNP）　100, 183
イバンドロネート　101, 122, 131, 132, 134, 158, 184, 200, 201
イプリフラボン　103, 151
医療経済　53, 137, 237, 238, 240
医療面接　4, 32, 36, 37, 173
飲酒　4, 7, 32, 37, 52, 53, 69, 74, 90, 173, 177
運動
　――介入　21, 68, 69, 86
　――指導　68, 69, 85
　――習慣　21, 37, 64, 66, 67, 89
　――療法　4, 23, 37, 85, 86, 97, 106, 185, 228, 241, 242
栄養指導　68, 198, 228
エストラジオール　101, 114, 137
エストロゲン　3, 14～16, 37, 60, 61, 63, 64, 87, 101, 135, 136, 159, 174, 188, 191, 192, 199, 200
エチドロネート　101, 121～125, 184
X 線　4, 6, 7, 11, 32～34, 42～48, 50, 52, 74, 91, 94～99, 174, 176, 177, 179, 181, 182, 195, 198, 241, 242, 255
　――検査　52, 241
　――像　6, 11, 32～34, 42, 44～48, 50, 74, 91, 94～96, 98, 99, 174, 176, 195, 242
エルカトニン　105, 106, 138, 139, 184
エルデカルシトール　101, 103, 105, 106, 117, 118, 152, 158, 184, 190
オステオカルシン（OC）　14, 17, 18, 83, 100, 101, 119, 151, 181, 183, 187, 235, 246

カ行

カテプシン K　14, 15, 100
カルシウム（薬）　7, 14～16, 18, 32, 37, 52, 53, 63, 64, 66, 68, 70, 74, 82～84, 87, 88, 92, 93, 103, 112, 113, 115～118, 131, 133, 140, 141, 144, 146, 147, 149, 151, 152, 158～160, 174, 175, 178, 183, 184, 186, 188, 192～194, 196, 198, 202, 204, 205, 241, 242, 247, 248, 251
カルシトニン（薬）　14, 15, 87, 103, 138, 139, 151, 203
カルシトリオール　103, 115～117, 184
関節リウマチ　3, 33, 35～37, 53, 90, 91, 104, 155, 173, 175～177, 188～191, 206, 251
鑑別診断　4, 8, 32, 33, 48, 49, 89, 91, 173, 174, 177, 194, 195, 224
喫煙　4, 7, 32, 33, 36, 37, 52, 53, 64, 69, 74, 88～90, 173, 177, 181, 182, 185, 186, 238
クッシング症候群　18, 33, 37, 175, 176, 178, 180
グルココルチコイド　3, 7, 33, 36, 50, 52, 53, 89, 90, 98, 157, 173～180, 185, 186, 189～191, 197～199, 240
　――誘発性骨粗鬆症　50, 90, 91, 140, 175, 186, 189, 191, 197, 198, 234
甲状腺
　――機能亢進症　18, 33, 37, 102, 173～176, 178, 179
　――中毒症　178～180
抗 RANKL 抗体薬　101, 178, 189, 190, 198, 199, 240
骨芽細胞　14～18, 64, 99, 100, 119, 144, 146, 181, 187, 189, 197, 204, 206
骨型アルカリホスファターゼ（BAP）　66, 100～102, 104, 137, 174, 181, 183, 246
骨吸収抑制薬　48, 87, 88, 92, 93, 101～104, 117, 138, 144, 147～149, 152～154, 156, 158, 159, 173, 175, 178, 193
骨強度　6, 7, 14, 16, 17, 23, 34, 37, 41, 42, 49, 63, 64, 80, 86, 92, 98, 99, 113, 140, 173, 177, 181, 193
骨形成促進薬　15, 88, 92, 93, 98, 101, 102, 104, 153, 154, 156, 160, 184, 186
骨形成不全症　6, 33, 173, 176, 193～196
骨質　7, 14, 16, 17, 34, 42, 43, 61, 92, 140, 173, 176, 177, 181, 197
　――劣化　16, 35, 37, 92, 101, 176, 181, 183, 185, 187
骨折
　椎体圧迫――　139, 151, 195
　一次性――　126, 223, 227, 236
　既存――　6, 7, 36, 38, 41, 45, 49～53, 89～91, 95, 102, 140, 144, 182, 190, 193, 197, 198, 228, 237, 238
　形態――　34, 45, 50, 52, 95, 186
　新規――　11, 41, 44～46, 84, 89, 95, 96, 98, 155, 157, 234, 235

新鮮―― 45, 48, 95, 96
脆弱性―― 6, 7, 21, 23～26, 32～35, 40, 41, 44, 46, 48, 49, 50, 80, 89～92, 96, 102, 114, 134, 149, 155～157, 173, 176, 182, 183, 187, 190, 193, 195, 196, 223～225, 229, 236, 238, 240～242, 245
二次性―― 7, 24, 50, 51, 89, 95, 126, 223～227, 229, 236～240
臨床―― 34, 45, 50, 95, 96, 134, 136, 153, 182, 186
――確率 21, 73, 74, 90, 91, 102, 182
――危険因子 4, 7, 8, 17, 34, 52, 89, 98, 101, 176, 181～183, 189, 205, 240
――の家族歴 7, 36, 52, 90, 91, 102, 140, 144, 182, 202, 203, 238, 239, 240
――発生率 6, 11, 45, 51, 52, 68, 69, 73, 74, 93, 121, 129, 130, 134, 136, 138, 180, 184, 200, 201, 203, 204, 206, 229, 236
骨粗鬆症
――検診 7, 11, 21, 53, 62, 73～75, 223, 224, 227, 237
性ホルモン低下療法に伴う―― 91, 199
続発性―― 7, 14, 18, 32, 33, 36, 37, 49, 50, 53, 89～91, 102, 103, 127, 128, 173, 174～178, 180, 224, 228
――有病率 9, 10, 38, 39, 191
――マネージャー® 223, 224, 227
――リエゾンサービス® 223, 228
骨粗鬆化 190, 197
骨代謝回転 6, 7, 14, 37, 102, 104, 140, 151, 159, 179, 181, 183～186, 189
骨軟化症 6, 18, 33, 102, 122, 174～176
骨微細構造 17, 41, 43, 181
骨密度
――測定法 98, 99
骨量
――減少 35, 49, 61, 62, 85, 89, 90, 91, 120, 134, 136, 151, 152, 176, 177, 192, 238, 240～242, 246
低―― 6, 32, 33, 49, 89, 90

サ行

最小有意変化（LSC/MSC） 99, 102, 103, 246
サケカルシトニン 139
サプリメント 37, 82, 83, 87
サルコペニア 20, 22, 23, 35, 61, 63, 81, 181, 182, 185, 186, 204
歯数 39
終末糖化産物（AGEs） 17, 37, 101, 187
女性ホルモン（薬） 73, 81, 87, 92, 101, 103, 113～115, 151
身体
――活動 37, 63～67, 70, 92, 192, 193
――所見 38, 174
診断基準 6～9, 42, 49, 50, 61, 75, 90, 91, 96, 149, 176, 182, 185, 194
診断手順 22, 32
身長低下 32, 38, 81, 134, 198, 228
スクレロスチン 15, 101, 102, 149, 189, 191, 194
生活習慣病 7, 16, 17, 19, 35～37, 53, 64, 81, 92, 176, 178, 179, 181, 182, 187
精度管理 41, 74
性ホルモン低下療法 33, 90, 91, 173, 176, 199～202
生命予後 24, 34, 60, 61, 64, 80, 92, 94, 183, 185, 186, 224, 225
脊柱変形 32, 34, 39, 40, 45, 95
ゾレドロン酸 90, 92, 122, 132～134, 147, 153, 158, 184, 193, 200, 201, 203, 238～240

タ行

体重
低―― 38, 52, 63, 173, 193
――管理 68
蛋白同化ホルモン薬 151
椎体
――圧迫骨折 139, 151, 195
――形成術 96
――（の）変形 34, 44～46, 95, 96, 98
定量的超音波測定（QUS）法 42, 43, 74, 75
定量的評価法（QM） 44～46, 50, 96
デオキシピリジノリン（DPD） 100, 101, 183, 246
デノスマブ 15, 83, 87, 92, 93, 101, 102, 140, 142, 146～148, 151～156, 158, 159, 175, 184, 190, 191, 193, 198, 200～203, 238～240
テリパラチド
――遺伝子組換え 101, 102, 104, 140～142, 150, 152～154
――酢酸塩 87, 102, 104, 142～144
転倒
――予防 21, 70, 85, 86, 106, 224, 225, 227, 229, 242
――リスク 21, 23, 37, 70, 85, 86, 92, 181～183, 185, 228, 241, 242
疼痛 26, 35, 50, 70, 71, 80, 81, 95～97, 105, 106, 138, 160
糖尿病 17, 19, 33, 35～37, 52, 53, 60, 61, 70, 81, 92, 104, 155, 173～182, 185, 187, 203, 204, 251
動脈硬化症 17, 35, 84, 113, 187, 188

ナ行

日常生活動作（ADL） 3, 7, 20, 34～36, 53, 80, 85, 88, 96, 105, 191, 197, 224, 228, 252

ハ行

破骨細胞 3, 14～16, 18, 19, 64, 99～101, 121, 138, 144, 146, 187, 189, 197, 206
バセドキシフェン 101, 184
バランス訓練 70, 71
半定量的評価（SQ）法 44, 45
ビスホスホネート（薬）(BP) 15, 87～89, 92, 93, 95, 98, 101, 103, 104, 118, 121～123, 127, 129, 131, 134, 140, 142, 147～150, 152～159, 175, 178, 184, 186, 189～191, 194, 196, 198～203, 237
ビタミン B（群） 37, 84, 192, 204, 205, 249
ビタミン D
　活性型ビタミン D_3（薬） 14, 15, 83, 87, 92, 93, 101, 103, 105, 106, 112, 115, 117, 146, 147, 152, 160, 175, 184, 186, 191, 192, 194, 196, 198, 235
　天然型ビタミン D（D_3）（薬） 83, 87, 116, 152, 178, 186
ビタミン K 16, 17, 37, 52, 53, 74, 83, 84, 100, 101, 116, 119, 187, 248, 249
　ビタミン K_2（薬）（メナテトレノン） 87, 101, 103, 119～121, 152, 235
ヒッププロテクター 72, 242
副甲状腺機能亢進症 3, 18, 33, 37, 40, 87, 102, 140, 173～176, 178～180, 188, 192
　二次性―― 18, 35, 64, 102, 183, 206
副甲状腺ホルモン（薬） 14, 15, 189, 191, 192
服薬
　――継続 89, 228
　――遵守（アドヒアランス） 88, 89, 103, 225, 241, 242
フレイル 20, 22, 23, 35, 63, 70, 95, 185, 228
プレドニゾロン 190, 198, 200, 202
変動係数（CV） 42, 43, 74, 99
ペントシジン 17, 100, 101, 181

マ行

マーカー
　骨吸収―― 99～104, 132, 153, 181, 183, 246
　骨形成―― 99, 100, 102～104, 181, 183, 246
　骨代謝―― 4, 17, 32, 61, 62, 66, 88, 89, 99～104, 122, 142, 151, 154, 156, 157, 181, 183, 185, 198, 204, 205, 241, 242, 246
慢性腎臓病（CKD） 19, 33, 35～37, 52, 53, 81, 93, 102, 104, 176, 182～185, 246
ミノドロン酸 101, 118, 122, 129, 130, 235, 236
メナテトレノン（ビタミン K_2） 87, 101, 103, 119～121, 152, 235

ヤ行

薬物
　――の逐次療法 87, 93, 101, 149, 151～154, 238～242
　――治療開始基準 7, 8, 89～91, 181, 182, 190, 197, 198
　――の併用療法 87, 93, 152, 153
腰背（部）痛 32～35, 45

ラ行

ラロキシフェン 88, 90, 101, 105, 106, 118, 130, 135～138, 153, 184, 200, 201, 203, 235, 236
リセドロネート 38, 88, 92, 101, 105, 106, 121, 122, 127～129, 131, 132, 134, 136, 158, 184, 200, 201, 235, 238
リン 14, 18, 19, 74, 82, 93, 175, 183, 184
老化架橋 17
ロコモ
　――ティブシンドローム 20, 21, 35, 61, 63, 81
　――度 20, 21
ロモソズマブ 7, 15, 83, 87, 92, 93, 101, 102, 104, 142, 149 ～ 151, 153, 154, 159, 160, 184, 238 ～ 240

欧文

ADL 3, 7, 20, 34～36, 53, 80, 85, 88, 96, 105, 191, 197, 224, 228
AGEs 17, 37, 101, 181, 187
ARONJ 158
A-TOP 研究会 105, 121, 235, 236
BAP 66, 100～102, 104, 137, 174, 181, 183, 246
BMD 7, 41, 43, 65, 66, 90, 91, 98, 202, 237～240
BMI 7, 13, 21, 32, 33, 38, 52, 53, 62, 65～68, 70, 83, 189
BRONJ 158
CKD 19, 33, 35～37, 52, 53, 81, 93, 102, 104, 176, 182～185, 246
COPD 19, 35～37, 52, 53, 81, 176, 182, 185, 186
CT 17, 42, 46, 97, 98, 179, 241, 242
CTX 100, 101, 104, 181, 183, 192, 246
CV 42, 43, 99
DPD 100, 101, 183, 246
DXA 9, 17, 40～43, 65, 73, 74, 92, 98, 99, 123, 179, 184, 185, 237, 241, 242
eGFR 93, 136, 179, 182～184
FLS 7, 89, 223～226, 229, 236, 237

FOSTA　38, 228
FRAX®　21, 34, 36, 41, 43, 52, 53, 73〜75, 90, 91, 96, 102, 155, 173, 176, 181, 182, 189, 190, 197, 202, 203, 228, 241, 242
IOF　61, 101, 155, 156, 181, 224, 225
JOINT　93, 105, 152, 235, 236
JOLS 研究会　236
JOQOL　105, 228, 256
LDL-C（コレステロール）　187
LSC　99
L-アスパラギン酸カルシウム　112
MD　42, 43, 74, 75, 98
MORE 試験　135, 136
MRI　45〜48, 96, 97, 174, 179, 241, 242
MRONJ　158
MSC　102〜104, 246
NTX　66, 100, 101, 104, 125, 183, 246
OLS　4, 7, 95, 223, 224, 227, 228, 236〜240
OPAQ　105
PBM　60, 62, 64〜67
pQCT　42, 43, 85, 98, 173, 181
PTH　66, 68, 93, 140, 142, 144, 146, 175, 178, 180, 183〜185, 187
QM　44〜46, 50, 96
QOL　4, 7, 13, 22, 24〜26, 34〜36, 39, 61, 64, 80, 81, 85, 92, 96, 104〜106, 118, 141, 228, 234, 237, 250
Qualeffo　105
QUS　42, 43, 74, 75
RANKL　14〜16, 64, 101, 146, 178, 189, 190, 198, 199, 240
SERM　15, 87, 88, 92, 101, 103, 135, 136, 152, 153, 159, 184, 190, 191, 198〜200
SF-36®　104, 228
SOS　68, 74
SQ　7, 11, 44〜46, 50, 95, 96, 98, 99, 149
WHI　113, 115, 204, 206
WHO　3, 6, 9, 60, 90
X線　4, 6, 7, 11, 32〜34, 42〜48, 50, 52, 74, 91, 94〜99, 174, 176, 177, 179, 181, 182, 195, 198, 241, 242, 255
YAM　6, 7, 32, 40, 41, 49〜51, 60, 61, 64, 65, 74, 75, 89〜91, 98, 155, 181, 182, 193, 195, 198, 238〜240, 245, 246

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2025 年版

2025 年　8月　1日　第1版第1 刷
2025 年　9月　8日　第1版第2 刷

編　集　骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
（日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団）
委員長　折茂 肇

発　行　一般社団法人 日本骨粗鬆症学会
一般社団法人 日本骨代謝学会
公益財団法人 骨粗鬆症財団
[連絡先]
一般社団法人 日本骨粗鬆症学会 事務局
〒100-0003　東京都千代田区一ツ橋1-1-1 パレスサイドビル
株式会社毎日学術フォーラム内
TEL.03-6267-4550　FAX.03-6267-4555　e-mail：maf-josteo-info@mynavi.jp

制作・販売　ライフサイエンス出版株式会社
〒156-0043　東京都世田谷区松原6-8-7
TEL.03-6275-1522　FAX.03-6275-1527

印刷・製本　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2025
ISBN 978-4-89775-502-1　C3047
JCOPY ＜出版者著作権管理機構 委託出版物＞
本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複製される場合は, そのつど事前に, 出版者著作権管理機構
（電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。