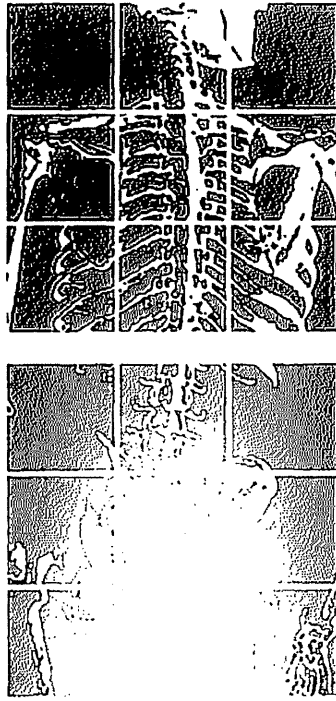
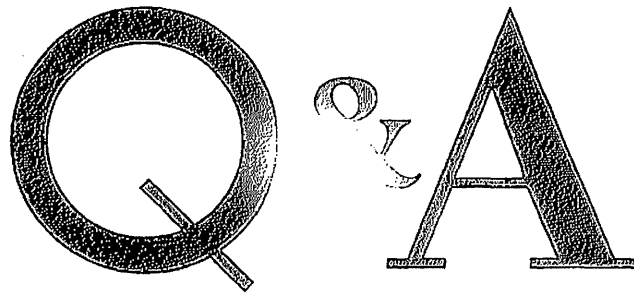


BASIC KNOWLEDGE



BASIC KNOWLEDGE

# 骨粗鬆症講座

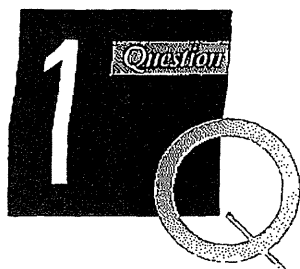


ガイドラインの改訂

Hosoi Takayuki

**細井孝之**

独立行政法人国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長



今回、  
ガイドランが  
改訂された経緯  
および策定過程  
について  
教えて下さい。

**A** わが国における骨粗鬆症診療関連のガイドラインは、1998年に発行された「骨粗鬆症の治療(薬物療法)に関するガイドライン」(ライフサイエンス出版、1998年)が最初のもので、その改訂版が2002年に発行された。1998年版のころは、まだ根拠に基づいた医療(evidence-based medicine: EBM)に基づく診療ガイドラインは数少なく、「ガイドラインのガイドライン」が整備されつつあった時期であった。1998年版の作成母体となったのは折茂 肇先生が研究代表者を務められた、厚生労働省の班研究であったこともそれを物語っている。

このように1998年版と2002年版は治療、とくに薬物療法についてエビデンスをまとめることに重点が置かれていたが、2006年版の作成にあたっては、骨粗鬆症予防の重要性を鑑み、「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年)とタイトルを改めるとともに、さらなる内容の充実がはかられた(図1)。2006年版においては、各薬剤はもとより、非薬物療法すなわち食事療法や運動療法についてもエビデンステーブルが整備され、それらに基づく推奨グレードの提示もなされた。また、作成にあたっては、日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、財団法人骨粗鬆症財団の3者からなるアドホック委員会としての「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会」の体制が確立されたことは大きなことであった。

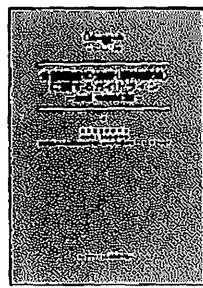
このように骨粗鬆症のガイドラインは4年ごとの改訂がなされてきており、このベースは診療ガイドラインの改訂ベースとして適正なものであったととらえられる。2006年版の発行後さまざまな知見が蓄積し、2009年から更なる改訂の準備作業が開始された。その後も新しい薬剤の実用化、原発性骨粗鬆症の診断基準や骨代謝マーカーの利用指針に関するガイドラインの改訂作業が進行しているという、日進月歩の状況下における作業となった。

今回の改訂作業も、上記3団体からの代表からなる学際的な委員会が立ちあげられ、折茂 肇委員長、中村利孝副委員長のもと作業が進められた。今回、筆者は作成委員に加えて事務局長として参加させていただいた。

今回の改訂版においては、2006年版ガイドライン発表以来蓄積されてきたエビデンスに合わせた指針を作成すべく、骨質に関する研究成果の紹介、骨折リスク評価ツールであるFRAX®の活用を含めた薬物治療開始基準の見直し、生活習慣病と骨折リスクに関する情報提供、新規に保険適応を受けた薬剤と骨代謝マーカーの記載などが行われることになった。これらの内容については、2009年と2010年の日本骨粗鬆症学会総会シンポジウムで討議され、パブリックオピニオンを得ながら作業が進められた。委員会による執筆者と査読者の選定、複数回にわたる改訂を経て最終稿が決定された。そして、2011年11月20日に開催さ



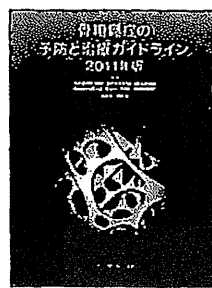
1998年版




2002年版

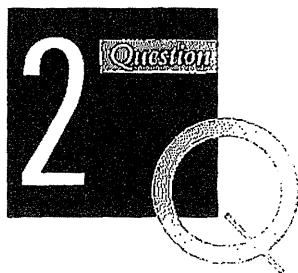


2006年版



2011年版

 わが国における  
ガイドラインの  
歴史



## 今回の ガイドライン 改訂で、 最も注目すべき 変更点は どこですか？

れた日本骨粗鬆症学会総会シンポジウムでガイドライン改訂の経緯と概要についてあらためて報告され、最終的なパブリックオピニオン取得の機会が得られた。この時はとくに用語の整理と統一、薬剤に関する記載の標準化、薬剤の推奨テーブル作成、骨粗鬆症薬物治療開始基準、などに重点をおいて内容が確認された。

薬剤の「総合評価」は行わないこと、原則的に各項目見開き2ページの構成として、日常診療のなかでも必要な情報を簡便に見やすくしたこと、などさまざまな工夫が凝らされている。

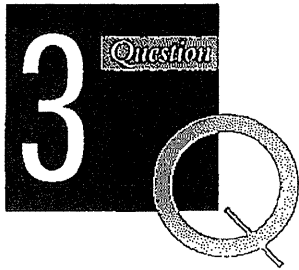


今回の改訂ではいくつかの注目点があり、それらを項目として列記するならば、以下の12項目になる。

- ①骨脆弱性における骨質の関与と骨質劣化のメカニズムについてまとめた。
- ②骨粗鬆症が生活機能や生活の質 (quality of life : QOL)、生命予後に及ぼす影響を明示した。
- ③二重エネルギーエックス線吸収測定法 (dual-energy X-ray absorptiometry : DXA) の新しい応用法 (hip structure analysis [HSA] や vertebral fracture assessment [VFA]) を紹介した。
- ④エックス線写真のデジタル化、フィルムレスについても言及した。
- ⑤骨折リスク評価と薬物治療開始基準を見直した。
- ⑥FRAX<sup>®</sup> の活用方法を盛り込んだ。
- ⑦診断手順 (続発性骨粗鬆症の鑑別診断を含む) を整理した。
- ⑧生活習慣病関連骨粗鬆症への対応を記載した。
- ⑨ビスホスホネート薬については総論の項を新設し、ビスホスホネート関連顎骨壊死 (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : BRONJ)、大腿骨転子下・骨幹部骨折についても触れた。
- ⑩新規薬剤を追加した。
- ⑪新規に保険適応を受けた骨代謝マーカーを記載した (骨代謝マーカー委員会との連携)。
- ⑫原発性骨粗鬆症診断基準委員会と連携して進めた。

これらのなかでも、⑤の骨折リスク評価と薬物治療の開始基準については最も注目すべき点と思われる。この点については次項であらためて解説するが、脆弱性骨折が存在することの意義を骨折リスク評価の点からとらえ直し、骨折の発生抑制とそれによる日常生活動作 (activities of daily living : ADL)・QOL の維持と向上という薬物治療の目的を達成するための治療対象を明確にした点は重要なポイントである。この点において⑫の原発性骨粗鬆症診断基準委員会との連携をもって議論が進められた意義も大きく、近い将来の改訂版診断基準との整合性がとられることも期待されている。また、骨折リスク評価という点では、骨粗鬆症性骨折の10年確率を計算する、WHOが開発したツールであるFRAX<sup>®</sup> の活用方法について言及されている点も注目されるべきことである。その特徴と活用方法とともに限界点や注意点も述べられている。

掲載する薬剤については、2011年9月30日までに薬価収載されたものに限定することになったが、今後も新しい薬剤の実用化は進み、次のガイドライン改訂時には更なる充実が予想される。薬剤の効果に関する評価については骨密度上昇効果、椎体骨折予防効果、非椎体骨折予防効果、大腿骨近部骨折予防効果の4点について推奨グレードが与えられ、総合評価を行わなかったことは先に述べた通りである。



## 今回の改訂では、 薬物治療 開始基準について どのような 変更がありますか。

# A

脆弱性骨折のリスクが亢進している患者を薬物治療の対象とすべきであり、また、骨粗鬆症の診断基準があてはまる患者についても薬物治療の対象として考えることができる。一方、骨脆弱性を規定する要因として、骨量の低下に加えてそれ以外の因子も考慮すべきであるということをふまえ、「骨粗鬆症の診断と治療ガイドライン 2006 年版」より、診断基準とは別に薬物治療開始基準が設けられた。この背景には、骨粗鬆症と診断されていない場合でも、骨粗鬆症患者と同じレベルの骨折リスクを有するならば、骨粗鬆症薬物治療を受けるべきであるという考え方がある。

わが国で用いられている診断基準は原発性骨粗鬆症の診断基準 2000 年改訂版である。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査を基に行われた receiver operatorating characteristic (ROC) 解析によって求めたものであり、骨粗鬆症性骨折、とくに椎体骨折のリスクが高まる骨量の閾値を示している。その値が若年成人平均値 (young adult mean : YAM) の 70% であり、腰椎については国際的な基準値である、Tスコアでの -2.5SD にほぼ一致する。また、この診断基準では「脆弱性骨折」を有する場合には YAM の 80% で診断するように規定されている。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量を有していて」軽微な外力で発症した骨折であり、あくまでも骨粗鬆症性の骨折を指している。

脆弱性骨折を有する場合は、そのことによる骨折リスクの上乗せによって骨量減少のレベルでも骨粗鬆症と診断され、薬物治療の対象として考えられることは前項で述べたとおりである。2011 年版のガイドラインではこの点についての見直しが行われた。

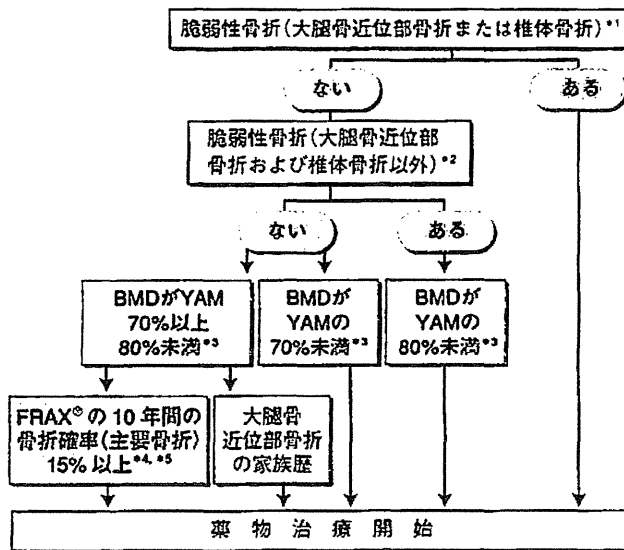
脆弱性骨折の部位を問わない場合、それらを有する場合の新規骨折の相対リスクは 2 倍程度である。一方、椎体骨折がすでに存在する場合の新規椎体骨折の相対リスクは骨量測定値による補正をしたうえでも 3 ~ 4 倍程度、大腿骨近位部骨折の相対リスクは 3 ~ 5 倍程度となり、骨折部位を問わない場合に比べてリスクの上昇が大きい。脆弱性骨折が大腿骨近位部骨折の場合でも同様なリスクの上昇が認められる。

これらのことから、閉経後女性および 50 歳以降の男性においていずれも 50 歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討することが 2011 年版ガイドラインでは提案された。一方、大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折 (前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、または肋骨骨折) があった場合には、そのことのみでの判断ではなく、骨量が YAM の 80% 未満であるときに薬物治療を検討することになった。

2006 年のガイドライン作成にあたって、既存骨折以外の臨床的危険因子について検討された。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過度の飲酒 (2 単位以上を目安として)。
  - ②現在の喫煙。
  - ③大腿骨近位部骨折の家族歴 (両親のいずれかに既往がある場合)。
- の 3 つ危険因子のいずれかを有する場合は、骨量測定値が「骨減少」(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脊椎椎体圧迫骨折のリスク上昇はわずかである一方で、大腿骨近位部骨折の家族歴はいずれの骨折についても大きなリスク上昇をもたらすことが再確認された。これらのことから、既存骨折を



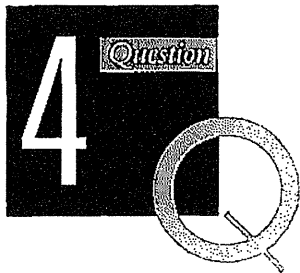
【図2】 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準

- \* 1: 女性では閉経以降, 男性では50歳以降に軽微な外力で生じた, 大腿骨近位部骨折または椎体骨折をさす。
- \* 2: 女性では閉経以降, 男性では50歳以降に軽微な外力で生じた, 前腕骨遠位端骨折, 上腕骨近位部骨折, 骨盤骨折, 下腿骨折または肋骨骨折をさす。
- \* 3: 測定部位によってはTスコア併記が検討されている。
- \* 4: 75歳未満で適用する。また, 50歳代を中心とする世代においては, より低いカットオフ値を用いた場合でも, 現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- \* 5: この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため, FRAX®の項目のうち糖質コルチコイド, 関節リウマチ, 続発性骨粗鬆症にあてはまる者には適用されない。すなわち, これらの項目すべて「なし」である症例に限って適用される。  
(「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版」より引用)

もたない骨量減少者については, 大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物治療を検討することとし, 過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合はそれらおよびほかの危険因子との重なり合いを踏まえた総合的な評価を, FRAX®を用いて行うことが提案された。

FRAX®を薬物治療開始の目安として利用する場合の基本的な立場は, あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとして用いるというものである。また, FRAX®では2種類の10年以内の骨折確率が得られるが, わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し, この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値を定めることになった。検討の結果, 骨量減少者における薬物治療のカットオフ値として主要骨粗鬆症性骨折確率15%を採用することが提案された。一方, 75歳以上においては, ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから, カットオフ値の適応は75歳未満とすることが提案された。また, 50歳代を中心とする世代においては, 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。

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®の項目のうち関節リウマチ, 糖質コルチコイド, 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, これらの項目はすべて脆弱性骨折が「なし」である症例に限って適用される(図2)。



## 「生活習慣病と骨粗鬆症」の観点から 今回の改訂に取り入れられた要素はありますか。



原発性骨粗鬆症の罹患率が上昇してくる閉経後女性や50歳以上の男性は, いわゆる生活習慣病の罹患率が高まる年代でもある。生活習慣病自体による骨折リスクの上昇が近年注目されており, とくに糖尿病や慢性腎臓病による骨折リスクの上昇については臨床的な知見が蓄積されてきた。日本骨粗鬆症学会では, 現時点の情報を「生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド」(ライフサイエンス出版2011年)にまとめている。ガイドライン2011年版でも, 生活習慣病における骨脆弱性の亢進と骨折リスクの上昇についてまとめられた。

1型糖尿病は骨密度の低下をもたらすし, 骨折リスクの上昇に関連することが知られていた。しかしながら, 1型糖尿病による骨折リスクの上昇は骨密度の低下によって予測されるリスクの上昇を大きく上回る。また, 2型糖尿病においても骨折リスクが上昇するが, 骨密度はむしろ高く, 骨密度に依存しない骨脆弱性の亢進がうかがわれる。2型糖尿病による椎体骨折に関する骨折リスクの上昇については, Sugimotoらのグループから, わが国における精力的な臨床研究の結

果が報告され<sup>1)</sup>、大腿骨近位部骨折については海外データについてメタ解析の結果も報告されている<sup>2)</sup>。いずれにしても、糖尿病においては1型、2型を問わず、骨密度の低下に依存しない骨折リスクの上昇が認められている。糖尿病においては骨外の因子、すなわち自立神経障害や視力障害による転倒・転落リスクの上昇についても注意を払う必要がある。なお、糖尿病において骨密度低下を介さずに骨折リスクが上昇するメカニズムについては、コラーゲン架橋の変化が注目されている。骨はコラーゲンの高次構造にカルシウムが沈着して形成されていると考えられる。この架橋は、コラーゲン分子内のリジンがリジルオキシダーゼという酵素によって特異的に酵素学的に形成される。一方、高血糖や酸化ストレス、加齢や糖尿病に伴って増加するホモシステインなどの存在下では、この架橋形成が阻害され、さらに非酵素学的な架橋形成が進行することが想定されている。この非酵素学的な架橋が力学的な弱さをもたらすことが明らかにされてきた<sup>3)</sup>。

腎臓は骨代謝の面からも要のひとつとなる重要な臓器であり、腎障害による続発性副甲状腺機能亢進は骨量減量をもたらす、骨折リスクを上昇させる。しかしながら、副甲状腺機能に影響を見出さない軽度の腎機能障害でも、骨密度の低下とそれによる骨折リスクの上昇が示唆されている。慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、糖尿病や高血圧に関連して生じる病態であるが、肥満、喫煙、高蛋白食などの生活習慣によってその進行が左右されるため、それ自体が生活習慣病としてとらえられている。CKD は糸球体濾過量によるステージ分類がなされているが、ステージ2群に相当する高齢者集団での、クレアチニンクリアランスと大腿骨骨密度との相関や、閉経後女性における骨密度との相関が報告されている<sup>4)</sup>。さらに、ステージ3以上における骨折リスクの増大については知見が集積されており<sup>5)</sup>、骨粗鬆症予防の観点からもCKDの予防と早期発見・治療が必要である。また、CKDにおける骨折予防をエンドポイントにした介入方法に関する臨床研究が待たれる。

脆弱性骨折のリスクを上昇させることが確認された疾患は、続発性骨粗鬆症の原因疾患として取り扱われるべきである。そのような位置づけが明らかになった生活習慣病が存在する場合に、脆弱性骨折予防を目的としてまず行うべきことは、原因疾患を可能な限りコントロールすることであり、そのうえで必要な骨粗鬆症に対する薬物療法を考慮すべきである。生活習慣病による骨折リスクの上昇においては骨密度低下よりも、骨質の劣化が寄与する部分が多いことも予想されることから、臨床的判断の方法は一律に決定することは難しい面がある。

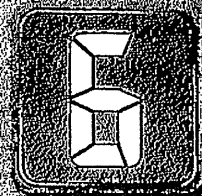
## References

- 1) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, et al : Bone mineral density is not sensitive enough to assess the risk of vertebral fractures in type 2 diabetic women. *Calcif Tissue Int* 80 : 353-358, 2007
- 2) Vestergaard P : Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18 : 427-444, 2007
- 3) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K : Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 17 : 1514-1523, 2006
- 4) Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E : Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 22 : 203-210, 2007
- 5) 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* 95 : 4635-4642, 2010

# 関節外科

基礎と臨床

Journal of Joint Surgery  
Vol.31 No.6 2012



特集

## 骨粗鬆症の 薬物療法の新戦略

企画・編集 尾崎敏文

- ① Introduction
- ② 骨密度・骨質低下の機序と薬物による改善効果
- ③ 骨代謝マーカー
- ④ 骨脆弱性の画像による評価
- ⑤ 骨折危険性の評価
- ⑥ 薬物療法の方針
- ⑦ アレンドロネート
- ⑧ リゼドロネート
- ⑨ 骨粗鬆症に適用を有するSERM製剤ーラロキシフェンとバセドキシフェンー
- ⑩ ビタミンK、カルシウム製剤
- ⑪ 骨粗鬆症治療におけるミノドロネートのエビデンスと期待
- ⑫ テリパラチド皮下注製剤の骨形成促進作用とその使用法
- ⑬ ソレドロネートや開発中の薬剤
- ⑭ 関節リウマチと骨粗鬆症治療

MEDICAL VIEW

# アレンドロネート

Alendronate

細井孝之

〒Hosoi 国立長寿医療研究センター

## Key words

- 骨粗鬆症(osteoporosis)
- アレンドロン酸(alendronate)
- 骨粗鬆症性骨折(osteoporotic fracture)

## はじめに

骨粗鬆症の薬物治療の目的は骨折の予防であり、骨折発生を抑制することによってADLとQOLの低下を防ぐことであり、このため骨粗鬆症治療薬には骨折抑制のエビデンスが求められる。骨粗鬆症治療薬のなかで、ビスホスホネート製剤、とくにアレンドロネートは椎体骨折ならびに非椎体骨折抑制効果に関する豊富なエビデンスが蓄積されている。「アレンドロネート」は“alendronate”の読み方による表記であり厳密にいうと通称名である。正式な一般名はアレンドロン酸であるが、ここでは通例に従い、「アレンドロネート」を一般名とする。

本剤がわが国に導入されてから10年が経過し、標準的な薬剤としての地位が確保されたとはいえる。また、すでにジェネリック製剤も多数存在している。

本稿では、本剤の特徴を紹介し、併せてわが国の使用実態に合わせた臨床研究の結果について述べる。

## ビスホスホネートにおけるアレンドロネートの位置づけ

現在わが国の骨粗鬆症診療で用いられているビスホスホネート製剤には、アレンドロネートのほかにエチドロネート(エチドロン酸)、リセドロネート(リセドロン酸)、ミノドロン酸がある。

アレンドロネートとリセドロネートについては毎日服用する製剤と1週間に1回服用する製剤がある。

ミノドロン酸は毎日服用タイプと4週に1回服用するタイプが、さらにアレンドロネートについては4週に1回静脈注射するタイプも登場している。

このうち、エチドロネートは第1世代のビス



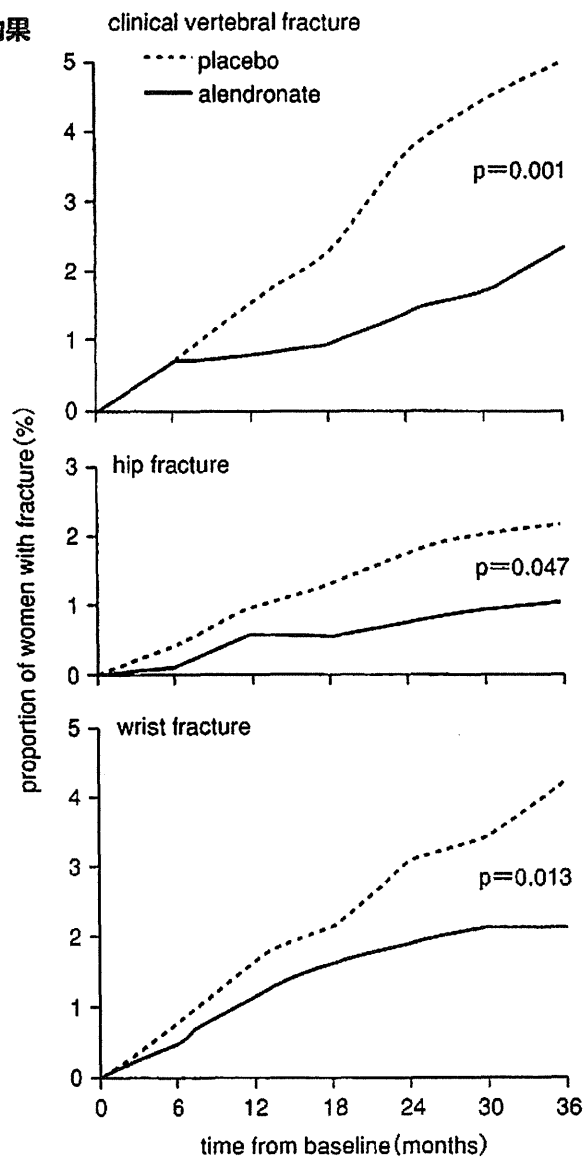
ホスホネートともいわれ、ビスホスホネート製剤に共通の構造であるP-C-P骨格の側鎖が水酸基とメチル基であり、分子内に窒素を含んでいない。エチドロネートの特徴は、骨吸収抑制作用と石灰化抑制作用の両者を有していることである。このため骨吸収抑制作用を利用して骨粗鬆症の治療を行うためには、石灰化抑制作用が問題にならないように、周期的間歇療法が採用されている。一方、窒素を構造中にもつアレンドロネートとリセドロネートはそれぞれ、第2

世代と第3世代のビスホスホネートともよばれている。これらについては石灰化抑制作用は無視できるものであり、骨吸収抑制作用のみを有する薬剤として用いられている。



アレンドロネートによる骨折抑制効果を示す報告は多数存在し、メタアナリシスも豊富にあ

図1 アレンドロネートの効果



Number of women

placebo	1,005	1,004	1,000	999	998	993	742
alendronate	1,022	1,022	1,021	1,020	1,015	1,010	753

(文献<sup>4)</sup>より)

## アレンドロネートと他剤との併用療法

る。その1例として、コクランデータベースによるメタアナリシスでは、女性骨粗鬆症患者における非椎体骨折の骨折抑制低下率は、アレンドロネートが23% (相対リスク0.77, 95%信頼区間0.74~0.94), リセドロネートが20% (相対リスク0.80, 95%信頼区間0.72~0.90)である<sup>1)2)</sup>。同様に大腿骨近位部骨折の抑制低下率は、アレンドロネートが53% (相対リスク0.53, 95%信頼区間0.26~0.85), リセドロネートが26% (相対リスク0.74, 95%信頼区間0.59~0.94)であった。一方、脊椎圧迫骨折の抑制率は36~65%と報告されている<sup>3)</sup>。

アレンドロネートによる、骨量増加効果, 骨代謝改善効果, 骨折抑制効果, さらにはQOL向上効果については再現性の高い報告が蓄積されている。とくに骨折抑制効果を示した代表的な大規模臨床試験はfracture intervention trial (FIT)である<sup>4)</sup>。また、上記コクランデータベースにおけるメタアナリシスに先立ったメタアナリシス<sup>5)</sup>でも、大腿骨近位部骨折の低下率は55%と高いものであり、骨折抑制効果に関する成績にばらつきが少ないことも特徴である<sup>6)</sup>。国内の臨床試験においてもアルファカルシドールを対照とした二重盲検比較試験において椎体骨折予防効果が確認されている<sup>7)</sup>。用量としては1日1回服用製剤(5mg)の7日分(35mg)を1週間に1回内服する製剤は、骨折予防効果において同様の効果が得られており、わが国でも広く用いられている。

現時点で大腿骨近位部骨折の予防効果についての高いエビデンスを得ている薬剤は、アレンドロネートとリセドロネートのみであると考えられる。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン, 2011年版』<sup>8)</sup>では、それぞれの薬剤について、骨密度上昇効果, 椎体骨折抑制効果, 非椎体骨折抑制効果, 大腿骨近位部骨折抑制効果に関するエビデンスについて評価し、推奨グレードが提示されているが、アレンドロネートとリセドロネートはそれぞれについて推奨グレードAが与えられている。

骨粗鬆症治療薬は単剤で使用することを前提として開発されたものであり、原則としては単剤で用いられるべきものである。しかしながら臨床の現場では、異なる作用機序をもった薬剤を併用するによって、相乗効果または相加効果を期待したいこともしばしばであり、わが国の実地診療においてビスホスホネート製剤に活性型ビタミンD<sub>3</sub>を併用することは高頻度に行われている。しかしながら骨折抑制をアウトカムとした併用療法に関するエビデンスは乏しい。

活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤はわが国の骨粗鬆症診療において繁用され、単剤でもよく用いられる。ビタミンD欠乏状態は多くの高齢者で認められ、易転倒性を含めた虚弱の要因としても重要であることが知られており、骨吸収抑制を介して骨強度を向上させるビスホスホネートとの併用による効果には期待される。

日本骨粗鬆症学会の下部組織であるA-TOP研究会で行われた医師主導型臨床研究の1つとして、高齢者の骨粗鬆症薬物治療におけるビスホスホネート薬の1つであるアレンドロネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤の意義が検討された<sup>9)</sup>。この研究では、閉経後骨粗鬆症患者のうち、A-TOPリスクファクター(骨密度のTスコア<3.0, 既存骨折, 骨代謝回転マーカー高値)のうち1つ以上をもつ者が対象者とされた。対象者(平均年齢は約76歳)は無作為にアレンドロネート(5mg/日)単独群(単独群)とアレンドロネート(5mg/日)とアルファカルシドール(1μg/日)併用群(併用群)の2群に振り分けられ、椎体骨折の発生率をプライマリーエンドポイントとして2年間の観察を行われた。さらに、非椎体骨折およびQOLに対する影響についても検討された。

その結果、ベースラインでの脊椎変形がより強い場合や複数の骨折を有する症例では、単独

群に比して併用群での新規脊椎圧迫骨折発生頻度は有意に低いことが観察された<sup>9)</sup>(図2)。また、非椎体骨のうち荷重骨における新規骨折発生率は併用群で有意に低下していた。

以上のようにアレンドロネートと活性型ビタミンD<sub>3</sub>の併用はより重症な骨粗鬆症の治療に有用であることが示唆された。

最近、海外からの報告でも、血清25(OH)ビタミンD濃度が低いと、ビスホスホネートによる骨折抑制効果が出にくいという報告もあり<sup>10)</sup>、日常診療におけるビタミンDの重要性はより多くの裏づけを得てきた。

このほかにも、カルシウム、ビタミンD、ビタミンKなどに関する栄養指導または薬物による介入は、骨粗鬆症の薬物療法において忘れてはならないことである。

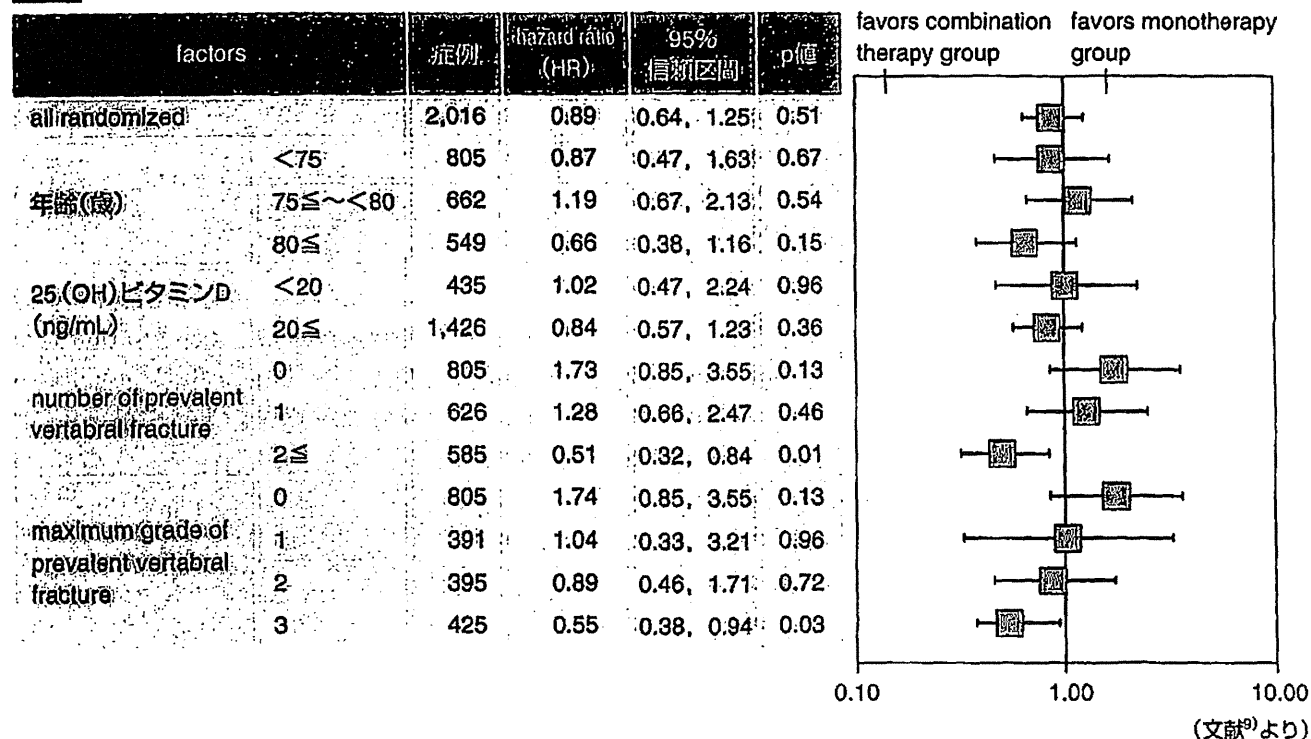
### アレンドロネートの副作用について

副作用のなかで、頻度が比較的高いのは上部消化管障害である。朝食の30分以上前にコップ

1杯以上の水または白湯でしっかり服薬し、その後30分以上は横にならないという服薬法を遵守することが副作用予防にもつながる。ただし、食道潰瘍、逆流性食道炎、胃炎、胃潰瘍、十二指腸潰瘍など上部消化管疾患について治療中の場合は処方避けるべきであろう。また、誤嚥などの嚥下障害がある場合には処方すべきではない。さらに誤嚥がない場合でも、認知症などによる行動異常として、口腔内に薬剤を留める傾向がある場合にも処方を控えるか、服用後に口腔内に薬剤が残留していないことの確認が必要である。上部消化管について現在治療中の疾患はないものの、それらの既往がある場合にも処方避けることが望ましいが、やむをえず処方する場合は、十分な観察と必要に応じた胃粘膜保護薬や胃酸分泌抑制薬の使用も考慮すべきであろう。

頻度は低いものの、難治性の副作用がビスホスホネート関連顎骨壊死である。この病態の本質は顎骨の骨髄炎であり、感染症であると考えられている。ビスホスホネートを使用していな

図2 subgroup analysis : FAS



くても発症することが知られているが、とくにビスホスホネートを経静脈的に使用した場合に頻度が高まる傾向にある。ただし、これまでに経静脈的に使用されていたのは主に悪性腫瘍に対してのものであり、ほとんどが骨粗鬆症治療を目的としたものではなかった。しかしながら、近年骨粗鬆症を適用とした静脈注射用アレンドロネートも実用化されており、今後これらについても臨床データが蓄積されるであろう。

経口的にビスホスホネートを使用した場合、非使用者に比べて頻度が上昇する可能性があるものの、ビスホスホネートに関連した顎骨壊死の発症に関するいくつかの重要な危険因子がある場合は、ビスホスホネートを処方しないか、

危険因子を除去してから本剤を処方することによって、多くの場合顎骨壊死の発症を防ぐことができると考えられる<sup>3)</sup>。この危険因子とは、侵襲的歯科治療、飲酒・喫煙、糖尿病、ステロイド薬使用、肥満、抗癌剤使用、口腔内衛生不良である。とくに侵襲的歯科治療と口腔内衛生不良については医療面接と口腔内の診察が確認する。

その他にビスホスホネートに関連する可能性があるまれな副作用に、非定型大腿骨骨幹部骨折がある。前兆としてその部位の痛みやX線像上の皮質の肥厚化が認められることがあるので、長期にビスホスホネートを使用する場合には念のために注意をはらうべきであろう。

## 文献

- 1) Wells G, et al : Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 23 : CD001155, 2008.
- 2) Wells G, et al : Residronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, 23 : CD004523, 2008.
- 3) Yoneda H, et al : Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab*, 28 : 365-383, 2010.
- 4) Black DM, et al : Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 348 : 1535-1541, 1996.
- 5) Ceranney A, et al : Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev*, 23 : 508-516, 2002.
- 6) Papaoulos SE, et al : Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*, 16 : 168-174, 2005.
- 7) Kushida K, et al : On behalf of the Alendronate/Alfacalcidol Fracture Intervention Study Group. The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis : a randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial. *Curr Ther Res Exp*, 63 : 606-620, 2002.
- 8) 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. ライフサイエンス社, 東京, 2011.
- 9) Orimo H, et al : Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture : the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) - 02. *Curr Med Res Opin*, 27 : 1273-1284, 2011.
- 10) Carmel AS, et al : The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is >33 ng/ml. *Osteoporosis Int*, Epub on line Jan 2012.

# M.P.

2012  
**臨時  
増刊号**  
vol. 29

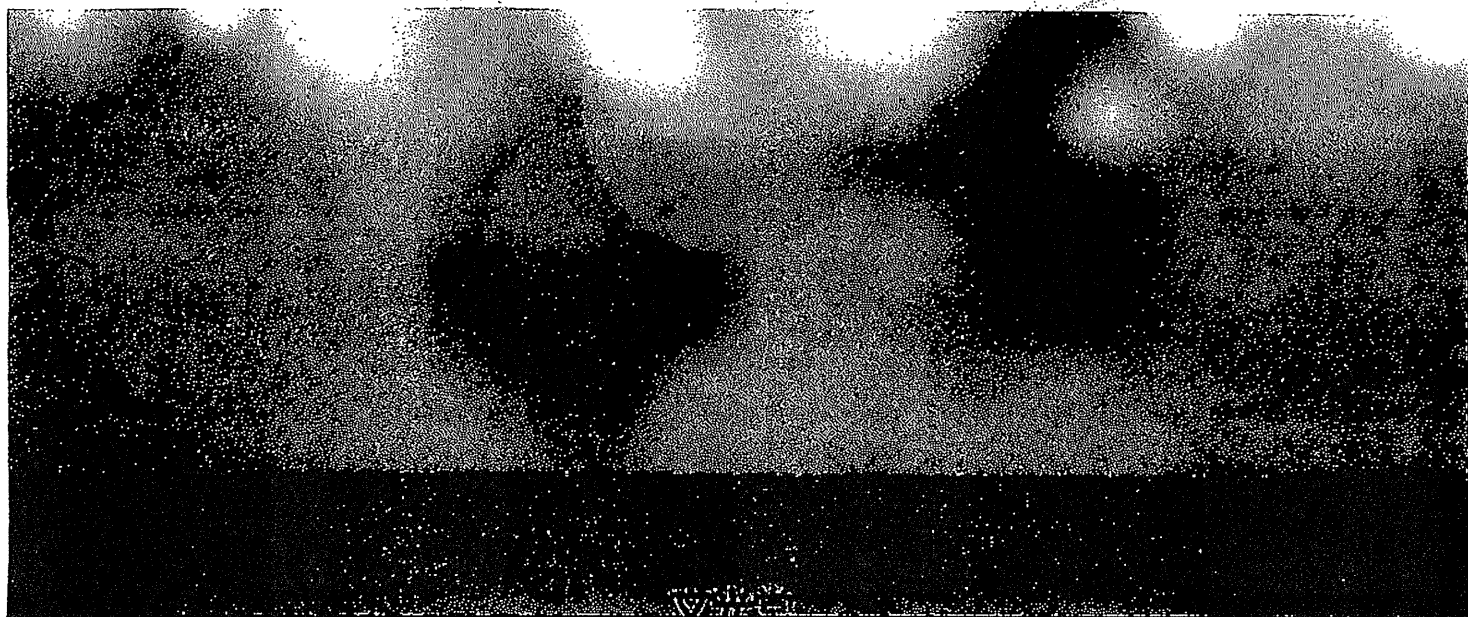
Medical Practice

内科総合誌

実地医家のための

# 臨床検査の すすめかた・ 評価のしかた

疑いから確定診断までの検査項目の選択と総合評価



# 19 骨粗鬆症

細井孝之

## I. 症候から診断へ

骨粗鬆症とは、骨強度の低下によって骨の脆弱性が亢進し、骨折危険率の増大した疾患である。従来、本疾患は骨量の低下が骨微細構造の劣化を介して骨脆弱性がもたらされた状態と定義とされていたが、骨強度の規定因子として骨の質も重要な役割を果たしていることが明らかにされてきた。しかしながら、骨量の測定とその評価は骨粗鬆症の診断や治療方針の決定において中心的な位置を占めることには変わらない。一方、合併症としての骨折が発症していない状態では何ら自他覚症状をもたさない。このため、合併症である骨折が生ずる前に骨脆弱性の指標として骨量の低下とそれ以外のリスクファクターを評価することが重要である。

骨粗鬆症としての骨折としては、椎体骨折、大腿骨近位部骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、下腿骨折、肋骨骨折、骨盤骨折などが主要なものであり、軽微な外力によってこれらが発症した際、またはそのような既往を認めた場合には、骨粗鬆症に関する診断プロセスを開始すべきである。このうち椎体骨折(脊椎の圧迫骨折)は疼痛をはじめとする症状を伴う臨床椎体骨折と、痛みは伴わないもののX線写真で椎体の変形が確認される形態骨折に分類される。いずれの場合にも脊柱の変形(円背、亀背など)や身長低下などの症候を伴う。椎体骨折による疼痛は背部痛や腰痛という形で発症するが、いずれも骨粗鬆症による椎体骨折以外の疾患による場合もあることに留意する。

骨粗鬆症の原因となる疾患や薬剤について情報

表1 骨粗鬆症の分類

原発性骨粗鬆症 特発性骨粗鬆症(若年性を含む) 閉経後骨粗鬆症 男性骨粗鬆症(続発性骨粗鬆症の原因がない場合) 続発性骨粗鬆症
---

(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)。日骨代謝誌 18:76. 2001より引用)

を収集することは重要である。このことは、骨粗鬆症診断のプロセスのきっかけになるのみならず、骨粗鬆症自体の確定診断にも欠かせない鑑別診断と除外診断の作業でもある。

骨粗鬆症は単一の疾患ではなく、まず原発性骨粗鬆症と続発性骨粗鬆症とに分けられる(表1)。一般に原発性骨粗鬆症にはまれな疾患である若年性骨粗鬆症も含まれるが、圧倒的に多いものは成長期以降のものであり、閉経後骨粗鬆症と男性における骨粗鬆症が含まれる。続発性骨粗鬆症は大きく疾患関連性のものと治療関連性のものに分けて考えることができる。一方続発性骨粗鬆症をきたす原因としては、各種内分泌疾患、胃切除、ステロイド製剤(ここでは副腎皮質ホルモン製剤を指す)の服用をはじめとして多数のものが知られている(表2)。続発性骨粗鬆症の治療では原疾患のコントロールが優先され、ついで個々の病態に基づいた骨粗鬆症の治療を考えることが原則である。

また、近年生活習慣病、特に糖尿病や慢性腎臓病による骨折リスクの上昇に関するエビデンスが

表2 続発性骨粗鬆症の原因

内分泌性 性腺機能不全 副甲状腺機能亢進症 甲状腺機能亢進症 クッシング症候群 栄養性 壊血病 蛋白質欠乏 ビタミンAまたはD過剰 薬物 副腎皮質ホルモン メトトレキサート ヘパリン 不動性 全身性(臥床安静, 対麻痺, 宇宙飛行) 局所性(骨折後など) 先天性 骨形成不全症 マルファン症候群など その他 関節リウマチ 糖尿病 肝疾患など
--

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). 日骨代謝誌 18:76, 001より引用)

蓄積されており、これらの疾患を持っている患者については骨粗鬆症の診断プロセスを適用すべきである。

骨粗鬆症性骨折のうち四肢の骨折はほとんどが

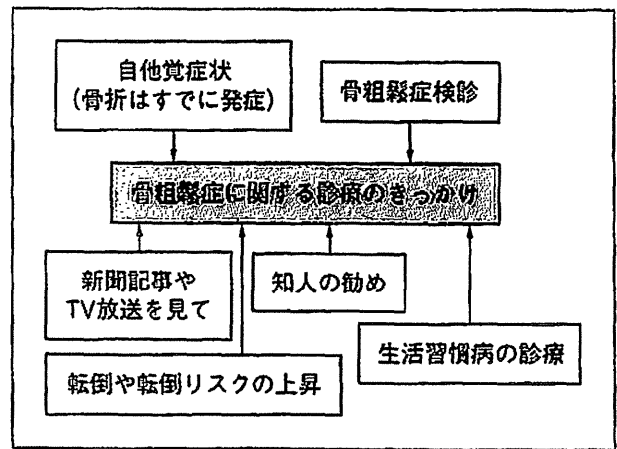


図1 骨粗鬆症に関する診療のきっかけ

転倒・転落を契機にして発症するものである。このため、転倒・転倒転落のリスクをもった高齢者は骨粗鬆症診療の重要なターゲットとなる。

骨粗鬆症の予防や早期発見を目的とした骨粗鬆症検診も行われている。実施率は決して高くないものの、検診結果で「要精検」の判定を受けた場合は、医療機関における骨粗鬆症診断のプロセスを受ける機会として活用すべきである。

以上のように、骨折という合併症が発症しない限り自他覚症状をもたらない骨粗鬆症であるが、診断のプロセスに入るきっかけにはさまざまなものがある(図1)。

## II. 疾患各論

### ◆ 原発性骨粗鬆症の診断と治療方針の決定 一〇

#### 1. 原発性骨粗鬆症の診断基準

わが国における骨粗鬆症の診断は骨量の評価と鑑別診断の二つの柱からなる。骨量の評価は骨塩定量装置による定量を原則とする。脊椎のX線写真上で「骨粗鬆化」を判定することも診断基準に記載されているが、客観性に乏しいなどの理由のため、実際には行われていないと考えられる。また、脆弱性骨折の有無を確かめることは重要なこ

とであり、問診(医療面接)によって情報を得ることに加えて、X線写真による脊椎圧迫骨折の診断が必要である。高齢者では若年者に比して脊椎の圧迫骨折をすでに有している可能性が高いのみならず、変形性脊椎症や脊椎湾曲症など、ほかの疾患を併発していることが多いためである。これらの疾患による臨床症状の鑑別診断にもX線写真が欠かせない。さらに脊椎の状態を正確に把握することは正確な骨量測定にも必要である。つまり、最も標準的な測定である腰椎のAP方向での

表3 原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年改訂版)

I. 脆弱性骨折あり		
II. 脆弱性骨折なし		
	骨塩量値	脊椎X線像での骨粗鬆症化
正常 骨量減少 骨粗鬆症	YAMの80%以上 YAMの70~80% YAMの70%未満	なし 疑いあり あり

低骨量をきたす骨粗鬆症以外の疾患または続発性骨粗鬆症を認めず、骨評価の結果が上記の条件を満たす場合、原発性骨粗鬆症と診断する。

YAM: 若年成人平均値(20~44歳)

(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), 日骨代謝誌 18: 76, 2001より引用)

dualenergy X-ray absorptiometry(DXA)による測定は、この部分に圧迫骨折や変形性変化がすでに存在する場合は参考値にとどめるか、むしろ測定すべきではない。このような場合は大腿骨近位部のDXAによる測定値を使用すべきである。前腕部のDXA、第2中手骨の改良型microdensitometry(MD)法(CXDやDIP法)による末梢骨の測定は、測定部位の骨折によるデータの変動はない。

現在わが国で用いられている診断基準は、日本骨代謝学会による原発性骨粗鬆症の診断基準2000年版である(表2)。骨量測定値の判定においては、若年者(20歳から44歳)の平均値を基準として、脆弱性骨折がない場合は70%未満で、脆弱性骨折がある場合は80%未満で骨粗鬆症と診断する。なお、脆弱性骨折がない場合は、80%未満70%以上を「骨量減少」と診断する(表3)。この診断基準は、横断的調査と縦断的調査をもとに行われたROC解析によって求めたものであり、骨粗鬆症性骨折、特に椎体骨折のリスクが高まる骨量の閾値を示している。ここでいう脆弱性骨折とは、「低骨量を有していて」軽微な外力で発症した骨折であり、あくまでも骨粗鬆症性の骨折を指している。現在、後でも述べるように、既存骨折を有することは独立した骨折のリスクとしてとらえられており、このことを診断基準にすでに取り込んでいたことは臨床的卓見であったともいえる。

なお、現在の診断基準は骨粗鬆症のうち「原発性」に対するものであり、さらに年齢層ごとに設定されたものではない。年齢が高まるにつれて同

一の骨量を有していても骨折発生率が高くなることが知られている。骨折予防を目的とする骨粗鬆症の治療方針決定においては、上記の診断基準に加えて、ほかの骨折危険因子を考慮することが勧められている。

## 2. 骨代謝マーカーの活用

骨では骨吸収と骨形成の両方が常に進行している。このことによって古い骨が新しい骨のおき換わり、その過程は骨リモデリングと呼ばれている。骨のリモデリングに伴ってさまざまな代謝産物が産生され、それらは血中に放出され、尿中に排出されるものもある。これらを測定することによって骨代謝、特に骨リモデリングの様子を反映するものが骨代謝マーカーである。骨吸収系のマーカーとしてはI型コラーゲンの分解産物である、デオキシピリジノリン、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-ペプチド(CTX)、破骨細胞が産生する物質である酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ(TRACP)などが代表的なものである。骨形成系のマーカーとしてはコラーゲンが生成される際に産生されるI型プロコラーゲン架橋N-プロペプチド(PINP)、I型プロコラーゲン架橋C-プロペプチド(PICP)、骨芽細胞が産生する骨型アルカリホスファターゼ(BAP)、オステオカルシンなどがある。さらに最近、低カルボキシル化オステオカルシン undercarboxylated osteocalcin(ucOC)や酒石酸耐性酸ホスファターゼが実用化された。これらのうちすべてが骨粗鬆症診療に対して保健適用を得ているわけではなく、保険適用を受けているものに



についても測定に関する制限はあるものの、骨代謝マーカーを活用した骨粗鬆症診療に期待がもたれている。

骨代謝回転を反映する骨代謝マーカーの基準値や、臨床の場での利用方法については、わが国でも検討され、「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年度版)」としてまとめられている。このガイドラインでは、各マーカーの基準値や、骨量減少ならびに骨折発生を指標としたカットオフ値がかかげられている。最近では骨代謝亢進状態が骨粗鬆症性骨折の独立した危険因子であることが注目されており、「骨質」の指標としての骨代謝マーカー活用が期待される。

### 3. 薬物治療の開始基準

骨粗鬆症薬物治療の目的は骨折発生を予防し、QOLの維持・向上を目指すところにある。先に述べた骨粗鬆症の診断基準に合致する場合は薬物治療対象者として考えるべきである。骨脆弱性を規定する要因として、骨量の低下に加えてそれ以外の因子も考慮すべきであり、骨粗鬆症レベルの骨量ではない場合でも、骨粗鬆症患者と同じレベルの骨折リスクを有するならば、骨粗鬆症薬物治療を受けるべきであろう。

脆弱性骨折を有する場合はそのことによる骨折リスクの上乗せによって骨量減少のレベルでも骨粗鬆症と診断されることは先に述べた通りであり、薬物治療の対象として考えられるが、2011年版のガイドラインでは脆弱性骨折がすでに存在することによる骨折リスクの上昇について見直しが行われた。その結果、閉経後女性および50歳以降の男性においていずれも50歳以降に大腿骨近位部または椎体に脆弱性骨折があった場合には骨量測定の結果を問わず薬物治療を検討することが提案された。これはこれらの骨折を有することが骨量測定値とは独立して、4~5倍にも達する骨折リスクの上昇をもたらすためである。一方、大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外の脆弱性骨折(前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折、または肋骨骨折)があった場合には、そのことのみでの判断ではなく、骨量がYAMの80%未満であるときに薬物治療を検討す

ることになった。

既存脆弱性骨折を持たない骨量減少者については、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する場合には薬物治療を検討することとし、過度の飲酒や現在の喫煙について検討する場合はそれらおよびほかの危険因子との重なりあいを踏まえた総合的な評価をFRAX<sup>®</sup>を用いて行うことが提案された。

FRAX<sup>®</sup>はWHOによって行われた国際的な疫学調査をもとにして作成された、前向き10年間の骨折確率を算出するプログラムであり、URL上で利用することができる。算出される骨折確率(%/10年)は主要骨粗鬆症性骨折(臨床椎体骨折、大腿骨近位部骨折、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折の合計)の確率と大腿骨近位部骨折の確率である。算出される骨折リスクの利用方法は、国や地域の特性を踏まえて決定されるべきであり、わが国においても日本骨粗鬆症学会を中心に検討が重ねられた。

FRAX<sup>®</sup>を薬物治療開始の目安として利用する場合の基本的な立場は、あくまでも現行のガイドラインに従った診療をサポートするツールとしてFRAX<sup>®</sup>を用いるというものである。また、FRAX<sup>®</sup>では2種類の10年以内の骨折確率が得られるが、わが国における椎体骨折の発生頻度の高さを考慮し、この骨折の確率を含む主要骨粗鬆症性骨折確率についてカットオフ値を定めることになった。検討の結果、骨量減少者における薬物治療のカットオフ値として主要骨粗鬆症性骨折確率15%を採用することを提案する。一方、75歳以上においては、ほとんどすべての女性がこのカットオフ値を上回ることから、カットオフ値の適応は75歳未満とすることが提案された。また、50歳代を中心とする世代においては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。

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<sup>®</sup>の項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、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、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適

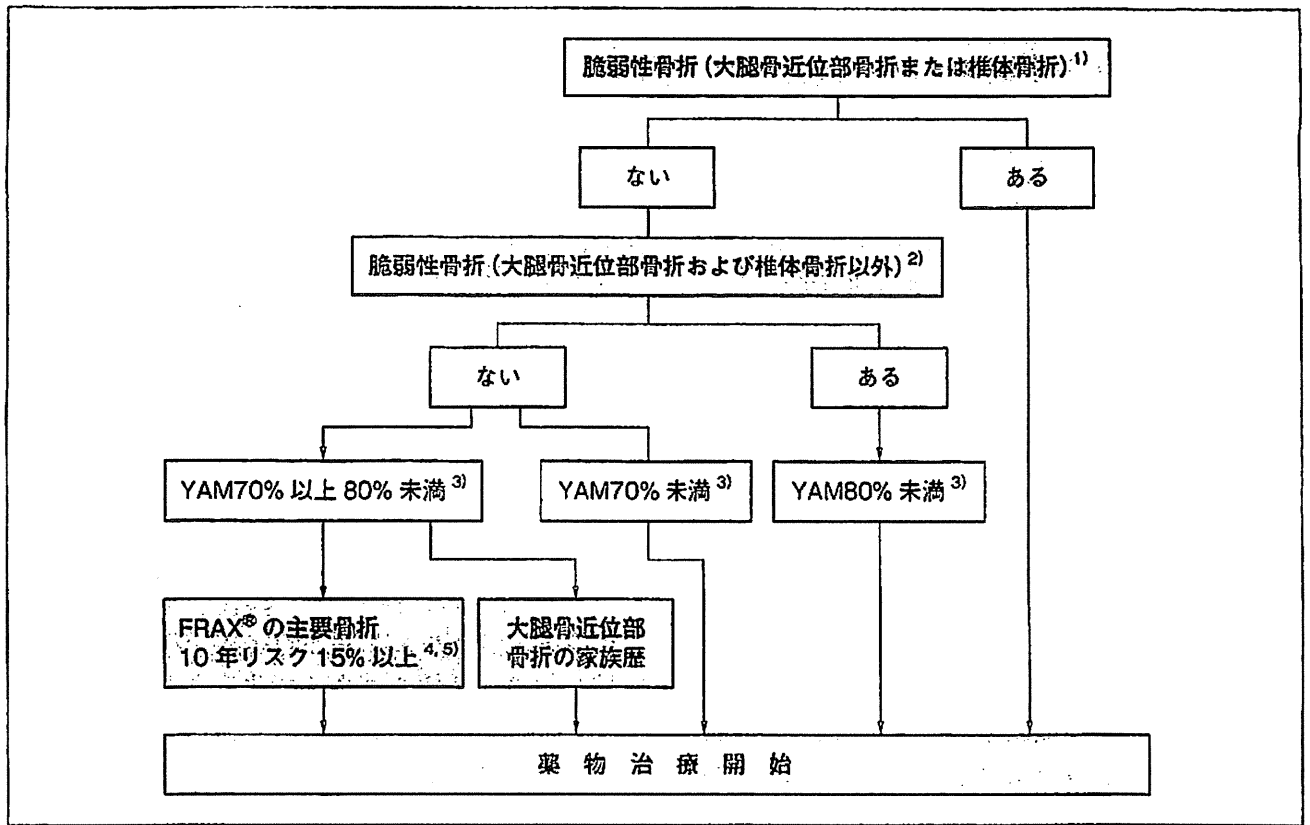


図2 原発性骨粗鬆症の薬物療法開始基準

- 1) 脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折または椎体骨折)とは、女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた大腿骨近位部骨折または椎体骨折を指す。
- 2) 脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折および椎体骨折以外)とは、女性では閉経以降、男性では50歳以降に軽微な外力で生じた、前腕骨遠位端骨折、上腕骨近位部骨折、骨盤骨折、下腿骨折または肋骨骨折を指す。
- 3) 測定部位によってはTスコア表記の併記が検討されている。
- 4) 75歳未満で適用する。また、50歳代を中心とする世代においてはより低いカットオフ値を用いた場合でも現行の診断基準に基づいて薬物治療が推奨される集団を部分的にしかカバーしないなどの限界も明らかになっている。
- 5) この薬物治療開始基準は原発性骨粗鬆症に関するものであるため、FRAX®の項目のうち関節リウマチ、糖質ステロイド、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、これらの項目はすべて「なし」である症例に限って適用される。  
(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版より改変引用)

用される。

以上の検討結果と次に示すFRAX®に関する検討結果を合わせた薬物治療開始の目安をフローチャートに示す(図2)。

#### 4. 薬物治療開始後の注意

骨粗鬆症に対する治療効果を骨量で把握するためには、DXAによる腰椎(変形がない場合)または大腿骨頸部の測定が必要である。前腕骨や中手

骨の測定では、骨吸収抑制薬による効果も検出できないことが多い。骨吸収抑制薬による治療効果は骨代謝マーカーによっても把握できる。骨粗鬆症性骨折の発生状況を問診で確認するとともに、脊椎の圧迫骨折については胸腰椎のX線写真を定期的(例1年ごと)に撮影して検討する必要がある。

# 音 湖

せいえん

二月号

第七五号

平成二十四年二月一日発行(毎月一回・日発行)



# 学 骨粗鬆症

科

国立長寿医療研究センター 臨床研究推進部長

## 細井孝之

### 骨粗鬆症の予防と治療の意義

高齢者人口が増加の一途をたどる現在、加齢とともに頻度が増加する疾患の予防と治療の重要性は増している。骨粗鬆症はそのような疾患として代表的なものの一つである。骨粗鬆症は骨強度が低下する全身性の疾患であり、つまずいて転ぶ、尻もちをつくなどといった軽微な外力でも骨折をおこしやすくなる疾患である。さらに、明らかなきっかけはなく、気が付かないうちに発生する骨折として脊椎の圧迫骨折（椎体骨折）もある。骨強度が低下する疾患は多数存在するが、わが国における骨粗鬆症患者の数は一二〇〇万人とも一三〇〇万人ともいわれている。骨粗鬆症によって引き起こされる骨折は、介護度の上昇やいわゆる寝たきりの原因になりうるのみならず、生命予後をも悪

化させる可能性を秘めている。

### 骨の構造とライフサイクル

骨粗鬆症はなぜ閉経後女性に多いか

骨は物理的な構築物であるのみならず、カルシウム代謝に関わる重要な器官としても機能している。さらに骨に内包される骨髓は造血の場でもある。これらの機能を果たすために骨は強固な組織でありつつも動的な組織であることが求められる。これらの点から、骨において常に骨吸収（古い骨が壊されること）と骨形成（新しい骨が作られること）の両方が進行していることは極めて合目的ともいえる。また、物質としての骨の成り立ちは「鉄筋コンクリート」にもなぞらえられる。つまり、鉄筋に相当するものがコラーゲンというたんぱく質であり、コンクリートに相当するものがカルシウムである。

骨は「カルシウムの塊」というイメージがあるが、容積としては、「鉄筋」と「コンクリート」の割合はほぼ一対一であるといわれている。さらに「鉄筋」は三本のコラーゲン分子が寄り集まってできており、鉄筋同士が互いに分子間結合している。

ヒトの成長期には骨形成が骨吸収を上回り、骨のサイズとともに骨密度も上昇する。この上昇は二〇歳ごろまで続きその後は閉経前までの期間は安定する。女性が五〇前後に到達する閉経の後は骨密度の急激な減少が進む。これは閉経に伴う女性ホルモン（エストロゲン）の急激な減少によって骨吸収が亢進し、骨形成を上回るためである。一方男性にはこのように大きな骨密度の変化がないため、加齢に伴う骨密度の減少は女性に比べて緩徐であり、骨粗鬆症の罹病率ならびに骨粗鬆症性骨折の発生率も低い。

### 骨粗鬆症による骨折とは

骨粗鬆症は全身的な骨代謝疾患ではあるが、それによって引き起こされる代表的な骨折は脊椎の圧迫骨折（椎体骨折）、前腕骨遠位端骨折（手首の骨折）、上腕骨