

骨粗鬆症(Seminar) The Lancet, Oct.25, 2025

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院 早朝カンファ 仲田和正 2025.11

付けたり:熱帯で骨粗鬆症?大腿骨頸部骨折担架搬送、思春期牛乳摂取で高齢時骨折↑、車に便失禁された、大興奮の閉経後骨粗鬆症論文、BZD 投与するな、90 歳老人を働くかせるな、ZARD、術中津軽海峡冬景色、不死鳥のような婆さん、餅投げでサンマ、家族挨拶は名前聞け、トドの皮質骨、特攻隊の婆さん、off-label、ボランティアの婆さん、英語で独語、偶然なるかな世の中不可解、日露戦争の思い出、かご作りの 100 歳

Osteoporosis (Seminar) The Lancet, Oct.25, 2025

- Carrie Ye, MD,
Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada
- Prof. Peter Ebeling,
Department of Medicine, School of Clinical Sciences at Monash Health,
Monash University, VIC, Australia

The Lancet, Oct.25, 2025 が今回新たに過去 5 年の骨粗鬆症の進歩をまとめくれました。これを読めば骨粗鬆症は自信を持って戦えます。著者はカナダとオーストラリアの医師です。

過去数年は小生、下記の 2019 年、2022 年の Lancet をバイブルとして骨粗鬆症治療を行ってきました。

以前ロンドンに行った時、Lancet 本社を遙拝するつもりが忘却しました。

[conference_2022_05.pdf](#) (西伊豆早朝カンファ)

●高齢者骨粗鬆症の薬物治療(Therapeutics) The Lancet, March 12, 2022

[conference_2019_07.pdf](#) (西伊豆早朝カンファ)

●骨粗鬆症(Seminar) The Lancet, Jan.26, 2019

今回、この Lancet 2025 年の新セミナーを軸として足りない部分を過去 2019 年、2022 年の上記 Lancet 骨粗鬆症セミナーの内容を適宜追加して説明します。

The Lancet, Oct.25, 2025 骨粗鬆症(Seminar) 要点は下記 15 点です。

- ① ビタミン D の効果はほぼ否定された。世界で頻用はビス製剤とプラリア(denosumab)。
- ② カルシウムも否定的で心血管疾患増加。食事からの摂取とし Ca サプリ勧めぬ。VK2 効果?
- ③ 閉経後 50-60 歳で 5 年毎ゾメタ 2 回で骨折リスク 3 割減! エストロゲンは閉経後数年のみ。
- ④ 椎体、非椎体、大腿骨骨折 3 つ減らすのは ZARD: zoled-, alend-, rised-, denosumab。
- ⑤ ビスは椎体骨折 5-7 割減、大腿骨 4 割、非椎体 2-3 割。5 年でボナロン/アクトネル休薬 1 年。
- ⑥ ビスは早朝空腹時座位内服。抜歯前 3 カ月休薬し顎骨壊死予防。flu 症状、uveitis も。
- ⑦ プラリア 10 年使用可。稀に非定型骨折/顎骨壊死。6M 後中止で多発骨折↑。CKD で Ca↓。

- ⑧ テリボンはビス剤より強力だが大腿骨骨折無効。イベニティは更に強力だが心血管疾患禁忌。
- ⑨ ビスは eGFR<30-35 禁、1/2 量適用外使用。透析時通常量。無形成骨症(PTH,Alp 見よ)否定。
- ⑩ 複数薬使用時、骨形成促進薬→骨吸収抑制薬の順序が良く、逆で骨密度減少。

- ⑪ 脆弱性骨折発生で骨粗鬆症治療開始。2年内に繰り返し多い。Ca,P,Al-p,Cre 確認。
- ⑫ FRAZ:10年内大骨折リスク \geq 20%、骨密度<若年の 70%、骨折歴(+)時<80%で治療。
- ⑬ 85歳以上(the oldest old)の治療:余命 6-12 カ月以上なら治療は合理的。腎機能注意。
- ⑭ 治療中骨折:合併症は? 1年治療? 7-8割内服? 骨密度? 代謝マーカー? 薬変更?
- ⑮ FRAZ は妥当治療費 600ドル/年(7700円/月)。イベニティ、テリボンは高額。

1. ビタミン D の効果はほぼ否定された。世界で頻用はビス製剤とプラリア(denosumab)。

何年か前の日本整形外科学会で、マレーシアからの骨粗鬆症の演題がありました。小生それまで「熱帯では日射しが強くて皮膚でのビタミン D 合成も旺盛だから 骨粗鬆症は少ないのでしょう」と勝手に思い込んでいました。そんなことを質問したところ、マレーシア人は皆、日射しが嫌いだと言うのです。海岸で日光浴をするのは旅行者だけだと会場爆笑でした。

この数年でビタミン D とカルシウムの効果はほぼ否定されました。

現在、骨粗鬆症に世界で最も使われているのがビスフォスフォネート製剤、次いで denosumab (プラリア、抗 RANK-L モノクローナル抗体)です。

2023 年の系統的文献レビュー(systematic literature review)では骨粗鬆症のない婦人に対するビタミン D の骨塩量や骨折に対する効果ははつきりしませんでした。

2020 年の VITAL(the Vitamin D and Omega-3)trial では 25,871 人の成人にビタミン D の効果が試されました。OR(odds ratio:1 を下回ると有意でない)0.97, 95%CI 0.90-1.05 で転倒、骨折に効果はありませんでした。

更にプラセボと比較した 2023 年の D-Health trial では 21,315 人で毎月 6 万 IU のビタミン D3 が投与されましたが HR0.94, 95%CI 0.84-1.06 で骨折に対する効果はありませんでした。
ただしこの研究は健康成人で十分な太陽光のある地域で行われたのでビタミン D が不足する地域でも一般化できるのかはわかりません。

25(OH)D (25-hydroxyvitamin D) はビタミン D のバイオマーカーですが目標値、ビタミン D 投与量についてはコンセンサスがありません。いくつかのガイドラインで 25(OH)D の血清値は 50nmol/L 以下とされます。

ビタミン D の代謝、構造式は下記サイトを御覧ください。

<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%93%E3%82%BF%E3%83%9F%E3%83%B3D>

ビタミン D ウィキペディア

ビタミン D を簡単に説明しておきます。

ビタミン D はコレステロール環から作られますが、重要なのは「肝臓で 25 位に OH(水酸基)」、そして「腎臓で 1α 位 (α とは紙面の裏側、 β は紙面の表側) に OH(水酸基)」が付いて初めて活性型ビタミン D3 になります。ですから腎不全では活性型ビタミン D ができませんから補充が必要なのです。OH の位置が 1α でなくて 1β だとビタミン D 受容体で認識できません。

【ビタミン D 製剤各種】

● アルファカルシドール(ワンアルファ、アルファロール、) 1α (OH)D3

アルファカルシドールはあらかじめ 1α 位に OH が付いているため腎臓での OH 化が不要で、肝臓での 25 位 OH 化ができればそのまま活性型になります。つまり腎不全に使えるということです。ワンアルファという名は 1α に OH が付いていることによります。

アルファカルシドールは活性型ビタミン D であるカルシトリオール(ロカルトロール、 1α 25(OH)VD)のプロドラッグということになります。

● カルシトリオール(ロカルトロール) 1α 25(OH)D3

これはビタミン D で 1α 位と 25 位に最初から OH が付いているもので活性型ビタミン D そのものであり体内で代謝を必要としません。

● エルデカルシトール(エディロール)

これはアルファカルシドールの誘導体で側鎖にヒドロキシプロピル基が導入され破骨細胞抑制が強化され骨粗鬆症専用に設計されました。既に活性型であり活性化不要です。

● デノタスチュアブル

Denosumab と併用する製剤であり、天然型ビタミン D + 沈降炭酸カルシウム + マグネシウムで denosumab による低 Ca 血症の治療と予防に使います。ヨーグルト味で 1 日 1 回 2錠です。チュアブル(chewable)とは口中で噛んで服用できるという意味です。

「デノタスとはデノスマブに足す」という意味です。

この中のビタミン D は天然型ビタミン D で体内で肝臓、腎臓で水酸基を付加する自然な代謝経路が必要で急激なカルシウム上昇を起こしません。腎不全では使えません。

まとめるとビタミン D の骨粗鬆症に対する効果はほぼ否定されました。

世界で頻用されているのはビス製剤と次いでプロラリア(denosumab)です。

2. カルシウムも否定的で心血管疾患増加。食事からの摂取とし Ca サプリ勧めぬ。VK2 効果？

小生昔、天竜川上流の小病院にいた時、山の上の部落から「腰が抜けた」と電話を受け、当時その町には救急隊も救急車もなかったので担架を担いでナース、役場の方と 3 人で 40 分の夜の山道を歩いて行ったことがありました。着いてみると廃村のなか、ただ 1 軒だけ

残った家の土間で 80 歳の爺さんが唸っています。大腿骨頸部骨折らしくそのまま搬送することにしましたが、雨上がりの急傾斜の道ですから、これだけの人数ではとても降ろせません。

途方にくっていたところ騒ぎを聞きつけて下の部落から消防団が出てくれ 15 人がかりで杉木立の中を百鬼夜行、ようやく下へ降ろすことができました。飼い猫のタマが途中までニャーニャー鳴きながらついてきたのがあわれでした。数日後、おばあさんが戻ったところ中からタマが飛び出してきて足の周りをまとわりついて離れなかったとのことでした。最近、グーグルアースでこの家を探したのですが、なんとネットに廃屋としてこの家らしい写真がありました。

平和(佐久間町)

佐久間町平和(ひらわ)

小生、余りの意外さにひっくり返るほど驚いたのが下記 2020 年の NEJM 総説「牛乳と健康」です。著者はハーバードの栄養・疫学部門の医師です。

[conference_2020_05.pdf](#)

NEJM, Feb.13, 2020, Milk and Health, review article、西伊豆早朝カンファ

「思春期に牛乳摂取すると最終身長が増加するが、高身長は高齢時、大腿骨近位部骨折やその他骨折と強い相関がある！」と言うのです。「高身長自体に骨折、肺塞栓、癌などのリスクがある」のです。今まで高身長の害なんて考えたこともなかったので大変驚きました。

思春期の牛乳摂取はコップ 1 杯/日毎に高齢時の大腿骨近位部骨折がなんと 9% 増加するのです。
というわけで「カルシウム摂取は骨塩量、大腿骨近位部骨折を改善しません」。

上記 NEJM 総説の中に世界 40 カ国の牛乳摂取量と大腿骨近位部骨折頻度の非常に興味深い相関グラフがあります。北欧各国は牛乳摂取が多いにも関わらず大腿骨近位部骨折も大変多いのです。一方、アジア諸国は牛乳摂取量も大腿骨骨折も少ないのです。

北欧各国の男性平均身長は大体 180 cm です。

世界で平均身長が一番高いのはアイスランドで 181.7 cm です。アイスランドに行った時、低身長の日本人から見ると皆、無駄に背が高いよなと思いました。

カルシウム投与については 2019 年に 6 つの RCT で計 49,282 人、5449 骨折、780 大腿骨近位部骨折で meta 解析が行われました。

ビタミン D400–800IU と、カルシウム 1000–1200 mg の併用が行われ、どんな骨折も 6% のリスク減少 (RR0.94, 95% CI 0.89–0.99)、大腿骨近位部骨折 16% 減少 (RR0.84, CI 0.72–0.97) で良さそうに思いました。

ところが 2024 年の Women's Health Initiative CaD trial では 36,282 人の閉経後女性で calcium carbonate 1000mg と ビタミン D3 400mg が長期投与されましたが大腿骨近位部骨折に対する効果はありませんでした。同トライアルではカルシウムとビタミン D 投与により心血管疾患死亡が 6% 増加しました。

また 2021 年の「13 の RCT のメタ解析でもカルシウム投与により心血管死亡が有意に増加」しました。

現在のガイドラインでは「700–1200 mg のカルシウムを出来るだけ食事で摂取することを推奨」しており食事でカルシウムが十分なら「カルシウムのサプリは不要」です。

なお「カルシウム投与が必要な場合は calcium carbonate(沈降炭酸カルシウム、炭カル、CaCO₃)を食事とともに摂取」させます。これは胃酸があると胃からの吸収が良いそうです。

PPI(proton pump inhibitors) 投与時や胃の Ph が高めの場合は calcium citrate(サプリとして販売され医薬品にはない)の方が吸収が良いとのことです。

Calcium lactate(乳酸カルシウム)や calcium gluconate(カルチコール)は経口には適しません。カルシウムの製剤によらず最大 1 回摂取量は 500 mg です。

骨にビタミン K2(グラケー)が有用であることはある程度のエビデンスがありますがいくつかの論文は撤回(retract)されており議論が多いとのことです。

2022 年の撤回論文を除いたメタ解析でビタミン K2 は腰椎 BMD を有意に改善しました。

BMD は 1.02% 改善、95%CI 0.30–1.75; p=0.0006 でした。

しかし 6 つの報告ではビタミン K2 は骨折を改善せず RR 0.56, 0.28–1.11; p=0.10 でした。

異質性のある 1 研究を除いた研究では RR 0.38, 0.20–0.76, p=0.006 で有意な減少でしたが殆どの研究は日本で行われたもので他の地域での報告はありません。

というわけでビタミン K2(グラケー)の評価は分かれておりはつきりしません。

まとめるとカルシウム投与も骨粗鬆症には否定的で心血管疾患が増加します。食事からのみの摂取として、Ca サプリは勧めません。ビタミン K2(グラケー)の評価ははつきりしません。

3. 閉経後 50–60 歳で 5 年毎メタ 2 回で骨折リスク 3 割減！エストロゲンは閉経後数年のみ。

やはり天竜川上流の病院でのこと。町の御好意で浜松医大麻酔科で半年間研修させて頂いたのですが、平日は麻酔科勤務、土、日、祭日は病院で当直という具合で半年間全く休みがありません。日曜日、当直していると往診依頼があり気軽に自分の車で出かけました。

着いてみると 90 歳過ぎのお婆さんで呼吸困難著しく、そのまま病院に連れ帰ることにしました。後部座席に乗せて戻ったのですが降ろしてみると何と便失禁をしているではありませんか。それ以来、往診には必ず病院の車を使うことにしましたが、その後、小生の車は「動く便器」の異名をとるはめになりました。

NEJM の Jan 16, 2025 にニュージーランド発の驚くべき論文が掲載されました！！！！！！

小生、本年 2025 年で一番興奮したのがこの論文です。

「下記のこの論文は今後、閉経後骨粗鬆症の治療を激変させる可能性があります」。

Fracture Prevention with Infrequent Zoledronate in Women 50 to 60 Years of Age

(NEJM, Jan, 16, 2025)

閉経後 50–60 歳で、5 年毎 zoledronic acid 5 mg(ゾメタ、国内 4 mg/5ml)の低頻度静注 2 回で骨密度が保たれ 10 年間で骨折の RR(relative risk)が 0.70 (95%CI 23–44%)、つまりリスクが 30% 減少したと言った。閉経したら 5 年毎わずか 2 回のゾメタ(zoledronic acid)注射で骨折が 30% も減ると言った。

この論文の詳細は次の通りです。

平均年齢 56.0 歳(50–60 歳)の 1,054 人の女性、骨密度 T-score が -2.5 以上 0 未満 (-1.0 以上が正常) を対象としました。T-score が -2.5 とは骨密度が若年成人平均の 70–80% 位のことです。

この 1,054 人を 3 群に分けて 5 年毎 zoledronate 5 mg(ゾメタ、国内 4 mg/5ml)を注射し、10 年後の椎体高 20% 低下を骨折として観察しました。
3 群とは 5 年毎 zoledronate-zoledronate 群、zoledronate-プロセボ群、プロセボ-プロセボ群です。

【第 1 群: zoledronate-zoledronate 群】

zoledronate 5mg(国内ゾメタ、4 mg/5ml、4 mg/100ml)の静注を 5 年毎 2 回行なった群の椎体高 20% 以上減少は 22 人 (6.3%) でした。

これを第 3 群のプロセボ-プロセボ群に比べると RR 0.56 で骨折はなんと 56% に減少したのです！

- ・椎体高 20% 以上減少群の RR (relative risk 相対危険度) 0.56, 95%CI 0.34–0.92, P=0.04
- ・脆弱性骨折の RR は 0.72 (95%CI, 0.55–0.93) で 28% 減少、
- ・全ての骨折は RR 0.70 (95%CI, 0.56–0.88) で 30% 減少、
- ・主要骨粗鬆性骨折 0.60 (95%CI, 0.42–0.86) で 40% 減少しました！

【第 2 群: zoledronate-プロセボ群】

5 年後に zoledronate、その 5 年後にプロセボを投与した群です。

zoledronate-プロセボ群: 骨折発生 23 人 (6.6%) でこれをプロセボ-プロセボ群と比べると RR 0.59, 95%CI 0.36–0.97; P=0.08 でした。

【第 3 群: プロセボ-プロセボ群】

つまり 2 回ともプロセボ投与のプロセボ-プロセボ群では骨折発生 39 人 (11.1%) でした。

プラセボと言えば当、西伊豆健育会病院では小生、老人には絶対 benzodiazepine (BZD, レンドルミン、ハルシオン、ワイパックス、ネルボン、セルシン、デパス)を処方したくないので原則として処方を断っています。米国では BZD の危険性が医師に広く知られるようになり処方は激減しています。

BZD は抗不安作用と催眠作用をクリアカットに分けられませんし、なにより転倒の原因となります。高速道路の逆走も認知症だけでなく我々が処方している BZD の可能性もあるのではないかでしょうか。詳しくは以下の NEJM 総説を御覧ください。

[conference-29_04.pdf](#)

ベンゾジアゼピン依存症の治療(Review) NEJM, March 23, 2017

[conference_2024_13.pdf](#)

不眠治療(Clinical Practie) NEJM, July 18, 2024

[conference-30_08.pdf](#)

大腿骨近位部骨折の急性期治療(Clinical Practice) NEJM, Nov23, 2017

眠剤を希望される患者さんには、「眠剤は転倒の原因となり、転んで大腿骨近位部骨折を起こすと 1 年後の死亡率は 36% です。それでも欲しいですか？」と説明すると
たいてい納得してくれます。

また「polypharmacy(多数薬物投与)も 4–5 種類を超えると眠剤の有無に関わらず
転倒リスク」となりますからとにかく本当に必要なコアの薬だけの処方としています。

以前、総合病院で 1 日 28 種類の内服薬を出されている患者さんがいて愕然としました。
病院で多数科を受診すると多数無責任体勢でこういうことになります。

当院受診を希望される場合は polypharmacy を徹底的に削減するので怒る方もいます。
10 種類の薬が 2–3 種類になるとひどく驚きます。

小生、医師の実力を見るに一番良いのは肩書などよりその処方を見ることだと
確信しております。処方を見た瞬間、その医師が勉強しているか否か、信頼できるか
どうか確実に分かります。

一方、閉経後の骨粗鬆症治療に、過去には閉経後にエストロゲンを投与されていましたが、
閉経後のエストロゲン投与については初期の数年を除けば否定的です。

初期の Women's Health Initiative study から閉経期エストロゲン投与は副作用の乳癌、
子宮内膜癌、大腸直腸癌、冠動脈疾患、脳卒中、血栓などがありリスクと利益のバランスが
難しく閉経後数年は利益がありますが老人の骨粗鬆症 での使用は減少しています。

しかし長年、エストロゲン投与は避けられて(shunned)きたのですが「閉経後数年」で
あればエストロゲン投与は骨量を保つに安価、かつ有効な手段で絶対的リスクも少なく、
患者を注意深く選べば有効と認識されるようになりました。

2022 年の Lancet ではエストロゲン使用は閉経後 10 年までとありましたが今回は閉経後
数年と短くなりました。

まとめると閉経後 50－60 歳で 5 年毎ゾメタ 2 回投与で骨折リスクは 3 割減少します！
エストロゲン投与は閉経後数年のみです。

4. 椎体、非椎体、大腿骨骨折3つ減らすのは ZARD: zoled-, alend-, rised-, denosumab。

以前、呉服店の 90 歳過ぎの婆さんが外来に来られていました。

90 歳過ぎと言っても頭脳明晰で店番をしており計算も暗算で行うのです。

ところが三島の労働基準監督署から「90 歳過ぎの老人を働かせてはいけない」と勧告が来たというのです。「私は生きがいでやっているのに・・」とぼやいていて大笑いしました。まあ、労基局の言い分もわかりますが…。

骨吸収阻害剤にはビスフォスフォネートと denosumab(プラリア)があります。

骨を吸収する細胞は破骨細胞しかありません。

過去 20 年以上、ビス剤は最も広く使用されてきた骨粗鬆症治療薬です。

閉経後、破骨細胞活性が増加して骨吸収が起こり骨減少を起こします。

意外だったのは破骨細胞はコレステロールが必要らしく破骨細胞内で mevalonate が cholesterol になりますがビス剤(bisphosphonate)はこの mevalonate→cholesterol の経路を阻害(farnesyl pyrophosphate synthase)して破骨細胞の動きを止めます。
ビス剤は破骨細胞内でコレステロール代謝阻害して破骨細胞を止めるのです。

注意すべきはビス剤なら何でもよいわけではありません。

椎体、非椎体骨、大腿骨近位部の3つの骨折全てを減らすビス剤は以下の 3 種類の薬、すなわち alendronate(ボナロン, フォサマック), risedronate(アクトネル, ベネット), zoledronate(リクラスト, 静注)の 3 つのビス剤のみです。なおエストロゲンも3つの骨折に有効ですが副作用が多いので不適切であり使用は閉経後数年までです。

小生は骨粗鬆症に使用すべき薬は上記3つのビス剤に denosumab(プラリア: 抗 RANKL 抗体)を加えて「ZARD」と覚えております(懐かしい)。つまり zoledronate, alendronate, risedronate, denosumab の4つです。この 4 つが椎体、非椎体骨、大腿骨の3つの骨折全てを減らします。

先日、研修医に歌手の ZARD を知っているか尋ねたところ全く知りませんでした。

「揺れる想い」Music Video

ZARD 1993 年

当、西伊豆健育会病院の手術室ではしおちゅう ZARD がかかっています。

老人の手術では演歌や水戸黄門が流れるのですが以前、手術中に津軽海峡冬景色を BGM に合わせて大声で熱唱した爺さんがいました。

minodronic acid(リカルボン,ボノテオ)、ibandronate(ボンビハ)は椎体骨折のみに有効なので選択肢としては不適切です。この辺は製薬会社は尋ねない限り決して教えてくれませんので注意が必要です。「今日の治療薬 2025(南江堂)」の 502 頁に骨粗鬆症治療薬の有効性評価一覧がありますので参照してください。

まとめますと椎体、非椎体、大腿骨骨折3つ減らし使うべきは ZARD:zoledronate, alendronate, risedronate, denosumab の4つです。

5. ビスは椎体骨折 5-7 割減、大腿骨 4 割、非椎体 2-3 割。5 年でボナロン/アトネル休薬 1 年。

以前、化膿性椎体炎の 90 歳過ぎの婆さんが入院しセファメジンを開始しました。この婆さんはいつもゲートボールをやっていました。老人は暇で、その当時はゲートボールも月月火水木五金、連日やっていて町大会、郡大会もあり、これが全国大会なんて言ったら甲子園なみに恐ろしくハイレベルなんだろうなあと思います。しかし小生、この婆さん、この入院で寝たきりになるだろうと確信していたのですが、なんとセファメジンで不死鳥のように蘇り廊下を老人車で歩き出したのにはたまげました。

ビス剤の zoledronate と alendronate による骨密度(BMD)上昇は 3-4 年でプラトーに達します。ビスの効果は前記のように製剤により異なり椎体のように骨回転(turn over)の速い海綿骨(trabecular bone)が豊富な場所で BMD 上昇が大きいのです。
Amino-bisphosphonate には alendronate(ボナロン、フォスマック), risedronate(アトネル、ベネット), zoledronate(リカラスト)の 3 つがありその椎体骨折予防は似たような効果でリスク減少は 50-70% です。大腿骨近位部骨折を約 40% 低下、非椎体骨折を 20-30% 減じます。
決して「出しても出さなくても変わらぬ薬ではありません」。

詳細は下記の第 7 章を御覧ください。

[conference_2022_05.pdf](#)

高齢者骨粗鬆症の薬物治療(総説) The Lancet, March 12, 2022(西伊豆早朝カンファ)

「非定型大腿骨骨折」は alendronate(ボナロン、フォスマック)の 1 年使用で罹患率 0.2/10,000 患者年、8 年使用で 13/10,000 患者年で稀な合併症ではあります。

<https://www.kokansetu.or.jp/personal/hpjcolumn.php?no=80>

骨粗鬆症治療中に注意が必要な骨折-大腿骨非定型骨折 日本股関節研究振興財団

経口ビス剤中止 1 年でその発生率は半分に、3 年中止で 80% 減少します。
従ってビス剤は 5 年使用毎に drug holidays を設けるのがよいそうです。

「alendronate は 5 年使用してから 1-2 年休薬(drug holiday)」します。2 年中止しても骨塩量は保たれますが それ以上休薬すると骨折リスクが増えます。

5年使用後、alendronate量を半減しても(70mg 2週毎)効果は保たれますか 非定型大腿骨に対する効果はわかりません。

一方「risedronate(アクトネル,ベネット)中止後の薬効消失は速く drug holiday は 6-12 ヶ月とするのが妥当」とのことです。

小生は簡単のため alendronate, risedronate ともに 5 年投与後 1 年休薬と覚えております。

zoledronate(リクレタスト:年1回15分以上かけて点滴)は 18 カ月毎投与で 6 年に亘り骨折予防効果があります。

Extension study で判ったのは 6 年以上使用する利点ではなく 3 年ほど holiday を取ってよいそうです。Zoledronate の作用は長期持続するので最初投与して 18-24 カ月以後、投与期間を 3 カ月毎にして BMD の反応で決めてよいとのこと。

ビス剤の静注薬のみ使用した場合の atypical femoral fracture の発生ははつきりしません。

まとめますと、ビス剤を 5 年内服したら drug holiday を設けます。

その期間は alendronate(ボナロン, フォサマック)1-2 年、risedronate(アクトネル, ベネット)0.5-1 年、 zoledronate(リクレタスト)3 年です。小生は簡単のために alendronate も risedronate も 1 年休薬と覚えております。

6. ビスは早朝空腹時座位内服。抜歯前 3 カ月休薬し顎骨壊死予防。flu 症状、uveitis も。

西伊豆では今はカツオ/サンマ船もめっきり減ってしまいましたが、以前はサンマ船が到着すると一気にサンマが街中にあふれました。上棟式などがあると餅や菓子、サンマがばらまかれます。普段杖を突いている老人もこの時は突然、フットワークが良くなつて拾いまくり、まるで革命前夜のようです。長女が小さい頃、餅投げで老人に手をひつかかれたと泣いて帰ってきたことがあります。餅投げで転倒して大腿骨頸部骨折、足関節骨折もよくあります。時にカチカチの冷凍サンマが投げられることがあります。サンマが槍のように降ってきますからさすがにこの時は皆逃げ回ります。以前、サンマが頭に命中して外来に来たおっさんがいました。

「骨吸収抑制薬で顎骨の骨壊死」を起こすことがあります。

顎骨壊死の定義は「口腔内に露出した骨があり 6-8 週の適切な治療によっても治癒しないもの」を言います。この状態は最初、癌多発転移患者でビス剤を静注していた患者で報告されました。denosumab でも起こり今は MRONJ(medication-related osteonecrosis of the jaw)と言います。その原因是ビスによる骨毒性(bone toxicity)ではなく骨代謝回転(bone turnover)の低さによると思われます。

拔歯後、壊死骨が細菌のバイオフィルムでカバーされてしまうのです。罹患率は 0.2-10/10,000 患者年です。

国内では抜歯や顎骨手術などで、特にビスを 3 年以上投与してきた時や、リスク因子がある時(DM、腎透析、癌、Hb 低値、肥満、骨パジェット病など) 約 3 ヶ月のビス休薬が推奨されています。ビス再開は術創が再生粘膜で覆われる 2, 3 週後か、十分な骨性治癒が期待できる 2, 3 カ月後が望ましいとされています。そうするとトータルでは 5, 6 カ月の休薬ということになるのでしょうか。

リクラスト(5mg/100ml,年1回15分以上かけて点滴)は年1回投与ですから途中で抜歯が必要になると困ってしまいます。それで小生は使用しておりません。

また経口ビス剤は20-30%で上部消化管症状を起こすため早朝空腹時内服後、最低30分は臥位を取らず胃食道逆流を起こさぬようにします。上部消化管症状が存在する場合は禁忌です。

静注用のzoledronate(リクラスト、5mg/100ml,年1回15分以上かけて点滴)で消化管症状を避けられます。初回にインフルエンザ様の急性相反応(発熱、筋骨格痛、恶心)を1/3で起こしますが2、3日で消失します。Acetaminophenやibuprofen併用で改善します。

2-3%の患者でこの反応が強く出て、初回患者でなんと葡萄膜炎(uveitis)を1%で起こしステロイド点眼で反応します。以前から経口ビス剤を内服していた患者ではこの反応は弱いようです。2回目以降に起こることは稀です。

まとめるとビス剤は早朝空腹時座位内服します。抜歯前3カ月休薬し頸骨壊死予防します。リクラストでflu症状、uveitisが起こることがあります。

7. プラリア 10年使用可。稀に非定型骨折/頸骨壊死。6M後中止で多発骨折↑。CKDでCa↓。

以前、スーパーマーケットで患者さんの御家族に「母がお世話になりました」と挨拶されました。

誰だかわからなかつたので、「その後、お婆さんは如何ですか?」と聞いたところ

「えっ? 亡くなりましたけど。だって先生が看取って下さったじゃないですか」という返事です(…やっちまつたー!)。皆様、必ず名前は聞くことにしましょう。

そう言えば長谷川のテストで「桜、猫、電車」を覚えてくださいと言ひながら、後で聞くのを忘れたりするよなと思います。

プラリア(denosumab)は破骨細胞に表出される RANK (receptor activator nuclear factor kappa β)に結合する RANK-L(receptor activator nuclear factor kappa β ligand)に対するヒトモノクローナル抗体です。Ligandとは特異的に結合する物質のことです。世界で骨粗鬆症に対して処方される薬としてはビス剤につぐ2位です。

2019年のメタ解析でプラリアは1年間の治療でビス剤よりも高い骨密度(BMD)を達成しました。1つのトライアルで2年間の治療でRR 0.51, 95%CI 0.27-0.97でした。

リスクが49%減少すると言うのです。6カ月毎の皮下注ですから患者にも利便性が高く、閉経後女性で副作用は非常に低いです。

3年間のFREEDOM trialが更に7年間のopen label(盲検でないということ)試験に延長され10年間の使用が2017年にそのデータから支持されました。初期の参加者の34%が10年間のトライアルを完了しました。

新規の椎体、非椎体骨折は少なく0.9-2.5%/年であり重症副作用は稀で2例の非定型骨折(atypical fracture), 13例の頸骨壊死が見られました。

ただし2つの危惧があります。Denosumab は腎代謝でなく腎機能に影響しませんが「重度 CKD や透析患者で多くの重症低 Ca」が見られ入院、カルシウム製剤静注を要したことです。また「投与 6 カ月以後の denosumab 中止や投与遅延により 8–10% のリバウンドが起り急速な骨吸収で多発椎体骨折」が起こります。特に以前椎体骨折歴のある場合に多いようです。このリバウンドのリスクは denosumab 投与前にビス剤投与で減少します。小生、プラリアを打つたびに、患者さんに「必ず半年毎繰り返さないと以後多発骨折を起こす」ことを強調しております。また低 Ca を起こす場合、デノタスチュアブル（デノスマブに足すという意味、天然型ビタミン D + カルシウム + マグネシウム）を併用します。なおデノタスは 1α に OH (腎で付加される) がありませんので腎不全では使えません。

新しいガイドラインでは denosumab を中止する場合、zoledronic acid(推奨、ゾメタ、ゾレドロン酸)か経口ビス剤への移行を推奨しています。

またリバウンド検出に破骨細胞のマーカー、例えば尿/血清 CTX (I型コラーゲン架橋 C-ペプチド) を測定し、denosumab 終了後 1 年以内に zoledronic acid (ゾメタ、ゾレドロン酸) を 1 回以上静注します。しかしこの処置によっても骨減少、骨折を全例には予防できません。

まとめるとプラリアは 10 年使用可です。副作用は少ないですが稀に非定型骨折、頸骨壊死を起こします。中止で多発骨折↑となるので必ず半年毎繰り返します。

8. テリボンはビス剤より強力だが大腿骨骨折無効。イベニティは更に強力だが心血管疾患禁忌。

トドの皮質骨は大変厚いのだそうです。トドは海棲哺乳類の中でも大型で、陸上に上がった時、体重(1トンにもなる)を支えるために皮質骨(緻密骨)が厚く発達しています。一方、鯨は水中で浮力を利用するため骨は海綿骨が多く軽量化されています。

昔長女が 5 歳の頃、水族館に行ったところトドがいたので「ねえ、みーちゃん、あのトド何だか(体形が)ママに似ていない?」と言ったところ「ゼーんぜん似てない。ママの方がよっぽど怖い。」と真顔で申しておりました。これを家内の妹に伝えたところ「トドの方が可愛いと思ったんだね」と言っていました。(家内に総説まとめを査読してもらう時は、ここは消去してあります)

骨粗鬆症治療は二つに分け、骨形成促進療法と骨吸収抑制療法があります。
骨形成促進療法(anabolic therapy)は PTHR1 (parathyroid hormone receptor-1) を刺激する teriparatide (テリボン、フォルテオ) か、abaloparatide (オスタバロ)。または sclerostin 阻害の romosozumab (イベニティ) があります。
一方、骨吸収抑制療法はビス製剤、denosumab(プラリア、抗 RANK-L モノクローナル抗体)です。

Teriparatide (テリボン、フォルテオ) は PTH と一部と同一配列を持つ合成ペプチドで骨芽細胞表面の PTH1 受容体に結合し断続的投与で骨芽細胞を活性化、持続的投与では骨吸収を促します。Abaloparatide (オスタバロ) は PTH1R に結合したあとすぐ離れるのでシグナルがパルス的につながり骨形成が優位になります。

骨吸収抑制療法(antiresorptive therapy)より骨形成促進療法(anabolic therapy)の方が骨折減少、BMD(骨塩量)増加には有効です。

RCTs(randomized control trial)では teriparatide(テリボン、フルテオ)は risedronate(アクトネル、ペネット)に比べて椎体骨折減少は HR 0.44, 95%CI 0.29–0.68, 臨床的骨折減少は HR 0.48, 95%CI 0.32–0.74 でした。

HR 0.44 とはリスクが 44%になるという意味です。

メタ解析でビス剤は PTHR1 agonists(テリボン、フルテオ、オスタバロ)に比して臨床的骨折減少は少なく、OR 1.49, 95%CI 1.12–2.00 で 49%骨折が多くなりました。

Denosumab(プロリア)は PTHR1 agonists に比べて椎体骨折 OR 1.85, 95%CI 1.18–2.92 で 85%多くなります。要するに teriparatide はビス剤やプロリアよりも強力に椎体骨量を増やします。

一方、PTHR(PTH 受容体)を刺激するもうひとつの abaloparatide(オスタバロ)では ACTIVE trial が行われました。椎体骨折で abaloparatide(オスタバロ)は teriparatide(テリボン、フルテオ)よりも骨粗鬆性骨折減少が大きく、骨密度増加も多かったです。

メタ解析で abaloparatide(オスタバロ)は teriparatide(テリボン、フルテオ)と比べて

- ・非椎体骨折の OR 0.87, 95%CI 0.80–0.95、
- ・大腿骨近位部骨折の OR 0.81, 95%CI 0.71–0.93 でした。

OR(odds ratio)0.87 とはリスクが 13%減少することです。

ただ注意すべきは teriparatide(テリボン、フルテオ)の骨密度増加は椎体では良好なのですが、大腿骨頸部や橈骨の皮質骨増加には骨吸収抑制療法(ビス剤、プロリア)よりも弱く「大腿骨近位部骨折を減少させるエビデンスはありません」。また大変高価(テリボン週 1 回 56.6 µg 9346 円、2025 現在)です。老人の ADL を最も損なう大腿骨近位部骨折に効果がないと言うので小生は今まで teriparatide を使ったことがありません。

teriparatide はラットで骨肉腫(osteosarcoma)を生じたことからリスクのある患者(放射線照射歴、Paget 病)では禁忌です。また teriparatide 使用は 2 年以内に制限されています。

しかし 2003 年発売以来の医薬品安全性監視(pharmacovigilance)では骨肉腫のヒトでの発生は見られていません。

一方、骨形成促進療法の romosozumab(イヘニティ)は alendronate(オサマック、ボナロン)と比べて更に強力で次の通りです。

- ・椎体骨折減少 RR 0.52, 95%CI 0.40–0.66。(RR 0.52 とはリスクが 48% 減ること)
- ・臨床的骨折減少 RR 0.73, 95%CI 0.61–0.88、
- ・非椎体骨折減少 RR 0.81, 95%CI 0.66–0.99、
- ・大腿骨近位部骨折減少 RR 0.62, 95%CI 0.42–0.92。

Romosozumab は denosumab(プロリア)と比べても椎体骨折は OR 0.45, 95%CI 0.27–0.76。と強力でした。

しかし romosozumab(イベニティ)は当初より心血管疾患が懸念されており、虚血性心疾患と脳血管障害の既往がある場合禁忌です。このために当西伊豆健育会病院では当初から採用を見送ってきました。

しかし実際には心血管イベントは高まっておらず更なる評価が必要とのことです。

いずれにせよ結論が出るまでは romosozumab 処方は最近の脳卒中や心筋梗塞患者には避けるべきです。なお大変高価で月 1 回 210 mg 25,061 円(2025 年現在)で 1 年限定使用です。romosozumab を 2 コース(2 年間)行った小トライアルがありますが骨密度増加は少なく推奨できません。

ペイズ型ネットワークメタ解析(事前情報と観察データを組み合わせて直接、間接比較して確率的に推定)によると abaloparatide(オスタバロ)はプラセボに比べて心血管疾患が少ないですが romosozumab のリスクは高いようです。

まとめますとテリボンはビス剤より骨形成が強力で椎体骨折には良いのですが、大腿骨骨折には無効です。イベニティは更に骨形成が強力ですが心血管疾患(心筋梗塞、脳卒中など)で禁忌です。

9. ビスは eGFR<30–35 禁、1/2 量適用外使用。透析時通常量。無形成骨症(PTH,Alp 見よ)否定。

以前、海岸の集落から 80 代の仲良し婆さんがいつも二人で小生の外来に来っていました。

1 人は独居、1 人は 90 歳過ぎの爺さんと 2 人暮らしです。

いつも、この爺さんが軽自動車に婆さん 2 人を乗せて病院にやって来るのであります。

途中、爺さんが「今日はどこへ行くんだっけ?」といつも尋ね「西伊豆健育会病院だじやあ!」

と言うと「ああ、そうだ、そうだ」と納得します。ところが 10 分程経つとまたぞろ

「今日はどこへ行くんだっけ?」と尋ねると言うのです。

独居の婆さんは当院に来る日は、朝いつも仏壇で「どうか無事に帰って来られますように」とお祈りしてから特攻隊のように決死の覚悟で車に乗ると言うのです。

「病院の無料バスで来たらどうですか?」と言っても「いや、相手に悪くて言えない」との返事です。2, 3 年して爺さんは亡くなり、その妻の婆さんもやがて認知症となり施設に入所されました。半年ほど前、この婆さんが肺炎で入院され、会ったところ小生の顔と名前を憶えていました。連れて来られていた婆さんは今も元気に外来に病院バスで通院されています。ご安心下さい。

老人では腎機能低下が多く、そうすると骨粗鬆症の治療ができなくなってしまい大変困ります。ビスフォスフォネートは eGFR<30–35ml/m² 以下では禁忌です。

1 研究では CKD stage 5D (eGFR<15D:透析中)に対して経口 alendronate (40mg/週、国内の通常用量は 35 mg/週)を通常量の半分で BMD をプラセボに比して維持できたとのことです。CKD stage 4–5D (eGFR≤29) でビス剤半量使用はほとんどの国で適用外使用 (off-label use) として行われているのだそうです。透析を受けている CKD stage 5(eGFR<15)では研究が存在しません。

しかし、へーと思ったのは「Stage 5D(dialysis, 透析中ということ)ではビス剤の通常量を使用できる」のだそうです。知りませんでした。

Off-labelと言えば池袋のデパートの食料品売り場では夜 8PM 過ぎから定価が半額にラベルが貼り換えられます。長女が独身の頃、いつも夜 8PM 過ぎにデパ地下に出没するのですっかり店員に顔を覚えられたとのことでした。

ただし CKD stage 4-5 で骨吸収抑制薬(ビス剤、プロリニア)を使う場合、adynamic bone disease(無形成骨症)の否定が必要です。無形成骨症とは慢性腎疾患で骨の形成と吸収が著しく低下した状態です。血清 PTH > 1.6 × 正常上限、あるいは骨 Al-p が正常値の上 1/3 以上であれば無形成骨症を否定できます。

カルシウム投与ですが CKD ではカルシウム摂取が多いと血管の石灰化を起こすので摂取量は 800-1000 mg とし 1500 mg を超えないようにします。

CKD stage 4-5D で denosumab(プロリニア)はベースラインの Ca やビタミン D が正常であっても重症、遷延性の低 Ca を起こすことがあります。「CKD での長期プロリニア投与による低 Ca は活性化ビタミン D (calcitriol, ロカルトロール, 1 α ,25(OH)₂D₃) 投与により予防」できます。

活性型ビタミン D の 1 α ,25(OH)₂D₃ は 1 α 位は腎で、25 位は肝で水酸化(OH 基付ける)されますから CKD では 1 α に水酸基のあるアルファカルシドール(ワンアルファ、アルファロール)か、カルシトリオール(ロカルトロール)等でなければなりません。天然型 VD は使えません。

Romosozumab は eGFR 30-50 ml/m 以上の時、椎体骨折を減らします。

まとめますと、ビスは eGFR < 30-35 で禁忌です。透析中は半量の適用外使用が各国で行われています。無形成骨症(PTH, Alp 見よ)の否定が必要で血清 PTH > 1.6 × 正常上限、あるいは骨 Al-p が正常値の上 1/3 以上であれば無形成骨症を否定できます

10. 複数薬使用時、骨形成促進薬→骨吸収抑制薬の順序が良く、逆で骨密度減少。

やはり天竜川上流の病院の頃の話。冬、朝 7 時。万年床にしがみついていると朝 4 時に起きて家中の掃除をするという隣のおばあさんが「ちょっとごめんなさいよ」と縁側の戸をガラガラ開け小生の布団を跨いでいきます。毎朝、小生の洗濯物を取りに来てくれるのです。独身とはいえ小生も月 2 回ぐらいは、まめに洗濯はしていたのですが、なにせ枕元に置いた尿瓶(しひん)が凍るという寒さ。次第にとなりのボランティアさんの好意に甘えることになりました。小生、消防団に入っていたのですが支給された「印半纏(しるしばんてん)」はなかなか暖かく家の中でもっぱら防寒具として愛用していました。

では骨形成促進薬と骨吸収抑制薬の 2 つを連続使用する時、順序をどうしたら良いかです。理想的には「まず骨形成促進療法の後、次いで骨吸収抑制療法」です。これは下記 3 つの RCT(骨形成促進→骨吸収抑制)で確認されました。

- i) romosozumab(イベニティ)→denosumab(プロリア)、alendronate(オサマック、ボナロン)、zoledronic acid(ゾレドロン酸)への移行、
- ii) abaloparatide(オスタバロ)→alendronate(オサマック、ボナロン)への移行、
- iii) Teriparatide(PTH:テリボン, フォルテオ)から denosumab(プロリア)への移行

上記の3つ全ての移行で更なる改善、脊椎・股関節の骨密度安定が見られました。

最初に骨吸収抑制療法の後で骨形成促進療法の順序は臨床ではよく見られますが、理想的ではないと言うのです。

経口ビス剤 3 年の後、romosozumab や teriparatide に変更すると脊椎・股関節骨密度は 12 カ月で骨密度は 1/3 減少し骨密度は teriparatide の時より減少したことです。

denosumab(プロリア、骨吸収抑制)を最初に使用したあと teriparatide(骨形成促進)を使うと 12 カ月で脊椎・股関節の骨密度は減少し 24 カ月で部分的に回復しました。

Denosumab(プロリア、骨吸収抑制)の後、romosozumab(イベニティ、骨形成促進)を使用した場合、romosozumab 単独の時より骨密度増加は少ないそうです。

まとめますと複数薬使用時、骨形成促進薬→骨吸収抑制薬の順序が良く、逆で骨密度は減少します。

11. 脆弱性骨折発生で骨粗鬆症治療開始。2 年内に繰り返し多い。Ca,P,Al-p,Cre 確認。

やはり天竜川上流での話。僻地で暇な時間は多いので英語の勉強を本格的に始め 2 年目に英検 1 級、3 年目に ECFMG、VQE に合格しました。しかし英語で一番困ったのは会話でした。

練習の場がどうしても見つからなかったので仕方なく独り言で練習することにしました。

ある朝、病院へ行く途中、ぶつぶつ独り言を言いながら歩いていてふと横を見ると隣の向こうから駐在のおまわりさんが怪訝な顔をして小生を見ているではありませんか。

それ以来、どうも彼の視線が気になるのです。そう言えば統合失調(旧精神分裂病)の症状に独語、空笑ってのがありましたなあ。

50 歳以上の腰痛は red flag(赤旗徴候)であり小生は癌も視野に入れて採血もしています。

また 70 歳以上の腰痛は外傷機転がなくても最初から骨折を考えて胸腰椎の X 線を撮っています。

注意すべきは胸腰椎移行部の骨折の場合、その神経根後枝が臀部に分枝するため

臀部痛を訴えることです。これは内科で非常に見過ごされます。打痛は胸腰椎移行部にあります。

70 歳以上では大根を引っ張った、20 kg の肥料を持った、ひどい時は背伸びをして椎体骨折を起こすことがあります。また寝たきり老人のおむつ交換で股関節を開いただけで折れることがあります。骨折で 2-3 日は 38 度位の熱が出ますから、一体何だろうと思っていて 1 週間位して X 線を撮って大腿骨近位部骨折だったということが何度もありました。

またリハビリで爪先立ちになってアキレス腱による踵骨剥離骨折を起こしたことがありました。

この時はご家族からその治療費を無料にするよう要求されました。

また老人は大腿四頭筋が衰えると椅子にゆっくりとお尻を降ろすことができず、ドスンと座って圧迫骨折を起こします。

この総説に拠ると、こう言った「脆弱性骨折(fragility fracture)のことを low-trauma fracture または atraumatic fracture」と言うのだそうです。

「low-trauma fracture または atraumatic fracture を起こすことは数年以内(2年以内が多い)に low-trauma fracture を再び起こす最も重要なシグナル」です。Low-trauma による前腕骨、上腕骨、股関節、椎体の「major osteoporotic fracture(MOF)」はその後生涯続く sequence (一連の出来事)の始まりなのです。「最初の骨折の後、引き続く骨折は2年以内に起こる」ことが多いようです。

ほとんどのがトライで「老人で骨粗鬆症治療を始める適応は大腿骨近位部骨折や椎体骨折の発生」です。それ以外にはコンセンサスはほとんどありません。

一般に治療開始は、DXA-BMD、FRAX のようなリスクツール、純粹に骨折発生の3つ、あるいはその3つ全てが多いようです。

治療開始時、同時に最低限の生化学検査(血清 Ca、P、Al-, Creatinine)を行い副甲状腺機能亢進などを除外します。

まとめると脆弱性骨折あれば骨粗鬆症治療を開始します。骨折は2年内に繰り返し多いようです。FRAX と Ca,P,Al-p,Cre を確認します。

12.. FRAX:10年内大骨折リスク \geq 20%、骨密度<若年の70%、骨折歴(+)時<80%で治療。

以前、東京で何かの講習会の後で親睦会があり聖霊浜松病院の副院長の女医先生に挨拶されました。たまたま小生が天竜川上流の町に住んでいたことを話したところ、「えっ、私もそこにいたことがあります」と言うのです。小さかった頃、先生のお父様がその町の病院の院長をされていたと言うのです。

「へー、町のどこに住んでいました?」と聞いたところ病院の前の道を通り高校に突き当たって右折してすぐまた右折したところ」と言うのには小生、呆然としました。
まさしく小生の住んでいた病院住宅そのものだったのです。
家の間取りも一致しました。隣のボランティアのお婆さんのことをお聞きしたところ、まだ年賀状をやりとりしていると言うのです。たまたま広い東京で逢った人が、へき地の町の自分と同じ家にいたという、あまりの不思議さに言葉を失いました。
いつ頃住んでいたのかお聞きしたところ白黒テレビで「エトマン」をやっていた頃と言うのです。
1963年から64年頃です。小生は1980-83年でした。

脆弱性骨折のリスクを知るには FRAX(WHO)を計算し骨密度測定(DXA)を追加します。骨折リスク計算に最も使用されるのは 2008 年に出た WHO の FRAX です。

10年内の骨粗鬆性骨折(MOF: Major Osteoporotic Fracture)、大腿骨近位部骨折を予測しますが、その変数としては年齢、性、体重、身長、以前の low-trauma や atraumatic fracture、両親の大腿骨近位部骨折歴、ステロイド使用、喫煙、リウマチ歴、骨粗鬆症を起こす疾患歴を使用します。

FRAX は世界各地で検証(validate)されており国別の疫学、死亡率、特有疾患を反映した各国特有のモデルが存在します。また DXA の結果を追加すれば更に精度(accuracy)を高めることができます。今後機械学習、AI により予測リスクの更なる向上が期待されます。
最初の骨折の後、引き続く骨折は 2 年以内に起こることが多いようです。

スクリーニングの年齢は女性は 65 歳以上、男性は 70 歳以上とすることが多いようです。

米国では女性は 65 歳以上、カナダは 70 歳以上としています。

脆弱性骨折の 40% は男性に起ります。

以前より男女とも骨粗鬆症の診断クライテリアは BMD 閾値が T-score \leq 2.5SD (骨密度が YAM の 70-80% の間) でしたがほとんどの骨折はこれよりも上で起こります。

The National Bone Health Alliance Working Group は BMD \geq 2.5SD であっても low-trauma fracture の存在や骨折リスク上昇で骨粗鬆症とすることにしました。

骨塩量測定のゴールデン・スタンダードは無論 DXA(Dual-energy X-ray Absorptiometry)ですが当、西伊豆健育会病院にそんなしゃれたものはないので原始的に中手骨 X 線の皮質厚による DIP(digital image processing) 法 で測定しています。
一応 DIP 法は国内では骨密度計測法として認められていますが「なんちゃって BMD(骨塩量)」です。

日本では「YAM(若年成人平均、Young Adult Mean) の 70%未満が骨粗鬆症(osteoporosis)、70 から 80% の間を 骨減少症(osteopenia)とします。

ただし既に骨折歴があれば 80%以下でも 骨粗鬆症とします。」これが日本の骨粗鬆症の定義です。なお日本の YAM とは腰椎は 20-44 歳、大腿骨近位部は 20-29 歳の平均です。

ほとんどのがトライインで老人で骨粗鬆症治療を始める適応は大腿骨近位部骨折や椎体骨折の発生で、それ以外にはコンセンサスはほとんどありません。

一般に治療開始は、DXA-BMD、FRAX のようなリスクツール、純粹に骨折発生の 3 つ、あるいはその3つ全てが多いようです。

カナダの研究では「FRAX による 10 年内の MOF(Major Osteoporotic Fracture)リスク「20%以上」が、最大骨折予防数と最低治療患者数との理想的バランス」でした。

FRAX-score による計 57,744 人の女性の RCT(ランダム比較試験)がありプライマリケアでの効果を調べました。男性はいません。メタ解析では下記の通りでした。

- ・主要骨粗鬆症性骨折(MOF: major osteoporotic fracture): HR0.91, 95% CI 0.84-0.98,
- ・大腿骨近位部骨折: HR0.80, 95% CI 0.71-0.91

- ・1人の骨粗鬆性骨折予防に247人のスクリーニングが必要
- ・1人の大腿骨近位部骨折予防に272人のスクリーニングが必要。

なお COVID-19 流行により DXA 検査は世界的に 50% 減少しました。

DXA の代わりに腹部 CT、骨盤 CT を使用しての骨密度測定が提案されこれを「Opportunistic CT-DXA(機会利用型 CT-dual-energy Xray absorptiometry)」と言い AI の急発達によりこの研究が加速されています。ただし被爆量は DXA より多くなります。

へーと思ったのは 2024 年の研究で 20 歳-30 歳で骨折すると高齢となってから骨折を起こす確率は HR1.51, 95%CI 1.42-1.60 から HR2.12, 95%CI 1.67-2.71 と高いのだそうです。

まとめると FRAX で 10 年内大骨折リスク $\geq 20\%$ 、骨密度 < 若年の 70%、骨折歴(+)で < 80% で治療開始します。AI で通常 CT で骨密度測定可能となり Opportunistic CT-DXA(機会利用型 CT-dual-energy Xray absorptiometry)と言います。

13. 85 歳以上(the oldest old)の治療: 余命 6-12 カ月以上なら治療は合理的。腎機能注意。

以前、タバコ屋のお爺さんで 106 歳の方がいました。その方に日露戦争のことを覚えているか尋ねたところ「おお、あの時は小学 1 年生で、書初めに『かちいくさ』と皆で書いたなあ」とおっしゃっていました。日露戦争をリアルタイムで覚えている人がいるということに感動しました。この方は 1890 年代に生まれて 2000 年代に亡くなられたので実に 3 世紀に亘り生きたことになります。

悩むのは骨粗鬆症治療を何歳まで続けるべきかです。小生、今まで 90 歳以上は治療していません。老人では polypharmacy が多く、また転倒は骨密度とは無関係です。

限られた余命で低価値の薬剤は極力削減したいわけです。

2022 年のビスフォスフォネート臨床試験データの統合解析に基づく効果発現までの時間のメタ解析 (time-to-benefit meta-analysis of pooled bisphosphonate clinical trial data) によると 100 人の女性で最低 1 つの非椎体骨折予防に必要なビス剤の投与期間は 12.4 カ月 (95%CI 6.3-18.4)、200 人の女性で 1 つの大腿骨近位部骨折予防に要するビス剤の投与期間は 20.3 カ月 (95%CI 11.0-29.7) でした。

しかし the oldest old (>85 歳) はトライアルに含まれていないのです。

85 歳以上は the oldest old と言うのですね。

スウェーデンの研究では 80 歳以上でビス剤は BMD を増やし 大腿骨近位部骨折と非椎体骨折を減少させ、その効果は若年者と同等、あるいはそれ以上でした。

従って「余命が 6-12 カ月以上あれば治療は合理的 (reasonable) である」とのことです。
ただし腎機能には注意します。

まとめると 85 歳以上(the oldest old)の治療は、余命 6-12 カ月以上なら治療は合理的です。
腎機能に注意します。

14. 治療中骨折:合併症は? 1年治療? 7-8割内服? 骨密度? 代謝マーカー? 薬変更?

以前、やはり 100 歳過ぎのカラーのビニールテープで背負い籠を作るお婆さんがいて大人用と子供用の背負い籠を頂き海水浴に重宝していました。この婆さん、外来で 90 歳過ぎの爺さんに会って、「なんだ、お前まだ生きとったんかい!」と素っ頓狂な声で驚いていました。爺さんも高齢で出歩かなくなつたので、お互い死んだと思っていたのです。小学校の先生がこの籠を皆で作りたいと言ってお貸ししたのですが、複雑すぎて無理だとあきらめたようです。

骨粗鬆法の治療を開始しても 2-5 年以内に 1-11% は骨折を起こします。
その場合、下記 8 点を考慮します。

【治療中にも関わらず骨折を起こした場合、下記 8 点考慮】

- i) 合併症の考慮。副甲状腺機能亢進症、多発性骨髄腫、悪性腫瘍、低リン血症、甲状腺機能亢進症、高コルチゾール血症、重症ビタミン D 欠乏(celiac 病、短腸症候群)
- ii) 治療期間の考慮: 骨吸収抑制療法の効果発現には 6-12 カ月を要する。
- iii) 薬剤の服薬順守(adherence)の確認、経口ビス剤は 70-80% 以上の服薬が必要。
- iv) 12 カ月以上治療継続しているのなら骨密度の再確認。
治療にも関わらず BMD 減少は長期臥床や体重減少考慮。
- v) 骨折後最低 3-6 カ月後に骨代謝回転、骨吸収マーカーの測定。
C-telopeptid[尿/血清 CTX(C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen : I 型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド)]は破骨細胞の活動を反映する。骨吸収が進むと破骨細胞によりコラーゲンが分解され断片が血液や尿中に放出される。CTX は架橋断片。
治療が成功すれば C-telopeptide(CTX)は閉経前正常値の下半分に収まる。
- vi) 経口ビス剤を使用している場合は経静脈製剤(軽度 BMD 増加する)や denosumab(プラリア)を考慮。
- vii) ビス剤を使用している場合、骨形成促進療法(anabolic therapy)の teriparatide(テリボン、フォルテオ), abaloparatide(オスタバロ), romosozumab(イベニティ)に変更。
Denosumab から teriparatide へ移行の DATA-SWITCH trial では denosumab 中止による骨量減少を teriparatide で十分補えなかつた。
- viii) 以上全てを考慮した上で従来治療継続は妥当。

まとめますと治療中に骨折を起こした場合、考えるべきは合併症は? 1年治療? 7-8割内服?
骨密度? 代謝マーカー? 薬変更? などです。

15. FRAX 見積りは妥当治療費 600 ドル/年(7700 円/月)。イペニティ、テリボンは高額。

以前、外来で爺さんに「奥様の具合はいかがですか?」とお聞きしたところ
「えつ、おつかあ?」と聞き直されました。

各種薬剤を使用した場合の 1ヶ月当たりの費用を以下に計算しました。

価格は 2025 年 4 月 1 日薬価改定によります。

WHO の FRAX では骨粗鬆症の治療費は年間 600 ドル(1 ドル 154.54 円として 92,724 円)
として設定していますので「月当たり 7,727 円位が妥当」との見積もりになります。

下記の薬価は 2025 年 4 月 1 日改訂のものです。

ビス剤、プラリアはこの中に納まっていますが、teriparatide(テリボン、37,384 円/月)、
romosozumab(イペニティ、50,122/円)の桁外れの高額さに驚きます。

- ・経口ビス剤 alendronate(フォサマック,ボナロン)35 mg/週 168 円 672 円/月
- ・経口ビス剤 risedronate(アクトネル,ベネット)75 mg/月 1,170 円 1170 円/月
- ・静注ビス剤 zoledronic acid(リクラスト)5 mg/年 22,940 円 1,911.7 円/月
- ・抗 RANKL denosumab(プラリア)60 mg/6 カ月 24,939 円 4,156.5 円/月
- ・PTH teriparatide(テリボン)56.5 µg/週 9,346 円 37,384 円/月
- ・抗スクレロスチン romosozumab(イペニティ)105mg×2/月 50,122 円/月

10年内に主要骨粗鬆性骨折(MOF: major osteoporotic fracture)を予防する費用対効果
の閾値が各国のデータから示されています。

【10年内の骨折リスクの費用対効果閾値】

- ・米国 Alendronate(ボナロン、フォサマック:2005 年) 大腿骨近位部骨折 3%
- ・中国 Zoledronate(ゾメタ、リクラスト:2018 年) MOF 7%
- ・英国 Bisphosphonate(ビス剤、2019 年) MOF: 経口ビス剤 1%、経静脈ビス剤 10%
Romosozumab(イペニティ)→Alendronate(2024 年) MOF: 18–35%

- ・スイス Alendronate(ボナロン、フォサマック:2012 年) MOF: 14%
- ・ポルトガル 骨吸収阻害剤(ビス剤、プラリア:2016 年)
MOF: 経口ビス剤 9%、経静脈ビス剤 20%、プラリア 35%
Teriparatide(テリボン、フォルテオ) MOF: 78%
- ・シンガポール Alendronate(ボナロン、フォサマック:2019 年) MOF 14%
- ・台湾 Alendronate(2017 年) MOF 7%
- ・インド Alendronate(2024 年) MOF 14%

まとめますと FRAX は治療費妥当額 600 ドル/年(7700 円/月)としています。
イペニティ、テリボンは極めて高額です。

それでは皆様 The Lancet, Oct.25, 2025 骨粗鬆症、最重要点 15 の怒濤の反復です。

- ① ビタミン D の効果はほぼ否定された。世界で頻用はビス製剤とプラリア(denosumab)。
- ② カルシウムも否定的で心血管疾患増加。食事からの摂取とし Ca サプリ勧めぬ。VK2 効果？
- ③ 閉経後 50–60 歳で 5 年毎ゾメタ 2 回で骨折リスク 3 割減！エストロゲンは閉経後数年のみ。
- ④ 椎体、非椎体、大腿骨骨折 3つ減らすのは ZARD: zoled-, alend-, rised-, denosumab。
- ⑤ ビスは椎体骨折 5–7 割減、大腿骨 4 割、非椎体 2–3 割。5 年でボナロン/アトネル休薬 1 年。

- ⑥ ビスは早朝空腹時座位内服。抜歯前 3 カ月休薬し顎骨壊死予防。flu 症状、uveitis も。
- ⑦ プラリア 10 年使用可。稀に非定型骨折/顎骨壊死。6M 後中止で多発骨折↑。CKD で Ca↓。
- ⑧ テリボンはビス剤より強力だが大腿骨骨折無効。イベニティは更に強力だが心血管疾患禁忌。
- ⑨ ビスは eGFR<30–35 禁、1/2 量適用外使用。透析時通常量。無形成骨症(PTH, Alp 見よ)否定。
- ⑩ 複数薬使用時、骨形成促進薬→骨吸収抑制薬の順序が良く、逆で骨密度減少。

- ⑪ 脆弱性骨折発生で骨粗鬆症治療開始。2 年内に繰り返し多い。Ca, P, Al-p, Cre 確認。
- ⑫ FRAX: 10 年内大骨折リスク ≥20%、骨密度 < 若年の 70%、骨折歴(+)時 <80% で治療。
- ⑬ 85 歳以上(the oldest old)の治療: 余命 6–12 カ月以上なら治療は合理的。腎機能注意。
- ⑭ 治療中骨折: 合併症は？1 年治療？7–8 割内服？骨密度？代謝マーカー？薬変更？
- ⑮ FRAX は妥当治療費 600 ドル/年(7700 円/月)。イベニティ、テリボンは高額。