
総 説

骨粗鬆症治療 update

鈴木敦詞＊

抄 録

超高齢社会の進行の中で筋骨格系疾患の健康寿命に与える影響が大きくなっている。骨粗鬆症は、加齢に伴う内分泌環境の変化による骨代謝の破綻が、骨量減少と骨質の低下につながり、骨脆弱性が亢進する慢性疾患である。骨粗鬆症の臨床的イベントである骨折は、高齢者・超高齢者の生活の質と日常活動度を低下させる。脆弱性骨折の防止のためには、骨代謝の是正による骨量の回復、骨質の改善が必要であり、そのための薬剤開発が続いてきた。現在、骨吸収抑制薬と骨形成促進薬とに大別される骨粗鬆症治療薬により、骨代謝を改善し、臨床的骨折リスクを低減させることが可能となってきた。また、治療が長期間にわたることより、治療薬の切り替えとその順番についての知見も集積してきている。実効性のある骨折予防には、これらの治療薬が適切に届けられるとともに、栄養療法、運動療法による健康的な身体能力の維持が必要であり、多職種連携・施設間連携による診療支援が有効である。骨粗鬆症に対する包括的診療支援サービスであるリエゾンサービスが世界的に展開されており、我が国でも2022年より二次性骨折予防継続管理料の算定が可能となっている。

Abstract

As we enter an era of super-aging societies, the impact of musculoskeletal disorders on healthy life expectancy is becoming more significant. Osteoporosis is a chronic disease in which bone metabolism is impaired due to changes in the endocrine environment associated with aging, resulting in fragility fracture. Osteoporosis reduces the quality of life (QOL) and activities of daily living (ADL) of elderly people. In order to prevent fragility fractures, it is necessary to restore bone mass and improve bone quality by correcting bone metabolism. Currently, osteoporosis drugs are broadly classified into anti-resorptive and anabolic agents. In addition to the appropriate administration of these drugs, fracture prevention also requires well-balanced nutrition and physical activity. Medical support through multi-disciplinary and multi-facility collaboration is also effective. Fracture liaison services (FLS), which are comprehensive medical support for osteoporosis, are being developed worldwide, and in Japan, continuous management of secondary fracture prevention in hip fracture patients has been reimbursed since 2022.

＊ 藤田医科大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科学講座 教授
(すずき かつし)

キーワード：骨粗鬆症、脆弱性骨折、骨粗鬆症リエゾンサービス、二次性骨折予防継続管理料

はじめに

超高齢社会の進行とともに、筋骨格系疾患の健康寿命に与える影響が無視できなくなってきた。骨粗鬆症は、軽微な外力による脆弱性骨折が、身体機能ばかりで無く生命予後にも悪影響を与える慢性疾患である¹⁾。我が国のみならず、世界的にも長期予後改善をみすえた全人的治療が喫緊の課題となっている。

原発性骨粗鬆症の診断基準と薬物療法開始基準

原発性骨粗鬆症の診断基準には、すでに脆弱性骨折を有する患者に対する二次性骨折予防を考慮する content と、骨折の既往歴を有さない患者に対する一次骨折予防の content とを含んでいる(表1)²⁾。脆弱性骨折が既往にある場合は、骨密度の低下が軽度であっても、臨床的骨粗鬆症として管理が必要となる。脆弱性骨折の好発部位には、大腿骨近位部、橈骨遠位端、脊椎が含まれるが、肋骨、骨盤(恥骨、坐骨、仙骨を含む)、上腕骨近位部、下腿骨も考慮される。大腿骨近位部骨折もしくは椎体骨折を有する場合には、診断のための骨密度測定は不要だが、そのほかの部位の骨折の場合には、骨密度測定と組み合わせて診断する。骨折の既往歴を有さない者に対しては、骨密度測定が不可欠であり、原則として腰椎または大腿骨近位部の骨密度を指標とする。これらの部位の骨密度が若年成人平均値(YAM)の70%以下である場合、骨粗鬆症と診断される。原発性骨粗鬆症の診断基準には当てはまらないが、薬物治療を考慮すべき「診断境界領域のリスク評価」のために骨粗鬆

症の薬物治療開始基準がある¹⁾。すなわち上記の診断基準に当てはまる骨粗鬆症患者に加え、骨折リスクの高い患者に適切な治療を提供するための基準である。脆弱性骨折の既往歴がなく、骨密度がYAMの70%より大きく80%未満の患者に対して、FRAXTM (Fracture risk assessment tool) による10年間の主要骨折確率が15%以上の者や、大腿骨近位部骨折の家族歴を有する患者も薬物治療を考慮すべき対象とされる(図1)。

骨粗鬆症治療薬の選択について

かつては活性型ビタミンD3製剤などを通じて、カルシウム吸収を増加させることが唯一の薬物治療であったが、現在では骨形成と骨吸収により構成される骨代謝回転に着目した治療薬が主として使用されている(図2)。特に閉経後女性では、エストロゲンの低下により骨代謝回転が亢進し、骨吸収が優位となることで骨量が減少し、骨折リスクが高まることが多い。そのため、破骨細胞の機能を低下させる骨吸収抑制薬が開発されてきた。骨吸収抑制薬には、破骨細胞機能を抑制しアポトーシスを誘導するビスホスホネート薬、破骨細胞分化を抑制する抗RANKL (Receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand) 抗体、選択的エストロゲン受容体修飾薬などがある。一方、骨形成促進薬には、副甲状腺ホルモン薬、副甲状腺ホルモン関連蛋白薬、抗スクレロスチン抗体薬がある。骨粗鬆症の治療においては、骨形成と骨吸収のバランスを考慮しながら、適切な薬剤を選択することが重要である。また、薬剤の投与間隔・

表1 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年改訂版)(文献2)より引用抜粋

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あり、骨密度(#3)がYAMの80%未満
II.脆弱性骨折なし
骨密度(#3)がYAMの70%以下または-2.5SD以下

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

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

#2：その他の脆弱性骨折の部位：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。

#3：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。

図1 原発性骨粗鬆症の薬物治療開始基準(文献1より作成)

YAM: 若年成人平均値, BMD: 骨密度, FRAX™: Fracture risk assessment tool

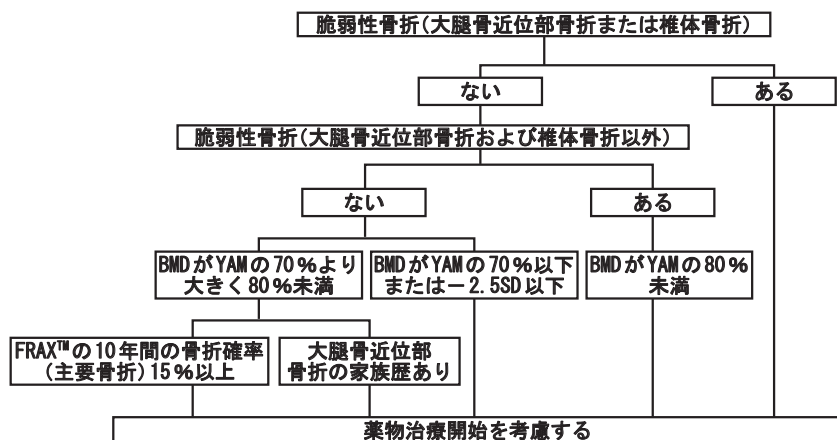
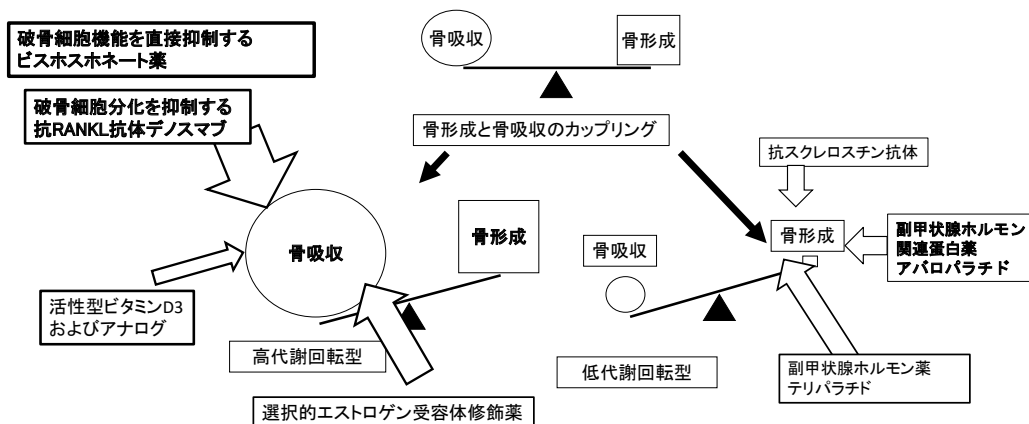


図2 骨代謝回転と骨粗鬆症治療薬の作用(筆者作成)



投与方法もさまざまであり、患者/家族の状況・希望に合わせた治療法の選択も考える必要がある(表2)。骨吸収抑制薬(ビスホスホネート薬、抗RANKL抗体など)の使用にあたり、顎骨壊死発生リスクを最小化する為に、治療前の歯科受診がすすめられている。薬剤関連顎骨壊死(MRONJ: Medication-related osteonecrosis of the jaw)については2023年にポジションペーパーが改訂されている³⁾。

いつまで治療するのか?

—骨粗鬆症治療薬の長期使用戦略—

薬物治療法の発展により脆弱性骨折のリスクが低減されると、更に長期間の治療戦略について、HarmとBenefitを考慮して考えることが必要となってきた。骨粗鬆症治療におけるビスホスホネート薬の使用方針には、米国骨代謝学会によって定められたアルゴリズムがある⁴⁾。ビスホスホネート薬の経口薬を5年以上、または静注薬を3年以上使用している閉経後女性では、治療期間中の骨折の有無や骨密度の値により治療継続の適応を慎重に評価することがすすめられている(図3)。これはあまりにも長期間(一例として連続10年以上)にビスホスホネート薬を使用すると、非定型骨折などのharmが骨折予防のbenefitを上

表2 主な骨粗鬆症治療薬と投与方法一覧(筆者作成)

投与間隔・投与経路	毎日	週1回	月(4週)1回	6ヶ月1回	年1回
食後に内服	活性型ビタミンD3製剤 エルデカルシトール SERM(ラロキシフェン) パゼドキシフェン) ビタミンK(メナテトレンオン)				
起床時内服	ビスホスホネート薬 (アレンドロネート リセドロネート ミナドロネート)	ビスホスホネート薬 (アレンドロネート リセドロネート)	ビスホスホネート薬 (リセドロネート ミナドロネート イバンドロネート)		
自己皮下注	副甲状腺ホルモン薬 (テリパラチド) 副甲状腺ホルモン関連蛋白薬 (アバロパラチド)	副甲状腺ホルモン薬 (テリパラチド) (週2回)			
皮下注 (来院)		副甲状腺ホルモン薬 (テリパラチド)	抗スクレロステン抗体 (ロモソズマブ)	抗RANKL抗体 (デノスマブ)	
静注			ビスホスホネート薬 (イバンドロネート)		
点滴静注			ビスホスホネート薬 (アレンドロネート)		ビスホスホネート薬 (ゾレドロネート)

SERM: Selective estrogen receptor modulator

RANKL: Receptor activator for nuclear factor kappa-B ligand

図3 ～米国骨代謝学会によるビスホスホネート(BP)薬の使用方針アルゴリズム～(文献4より作成)

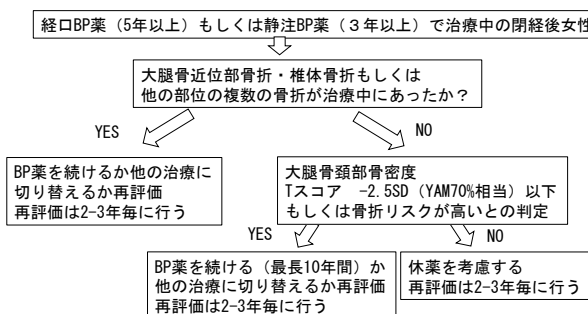
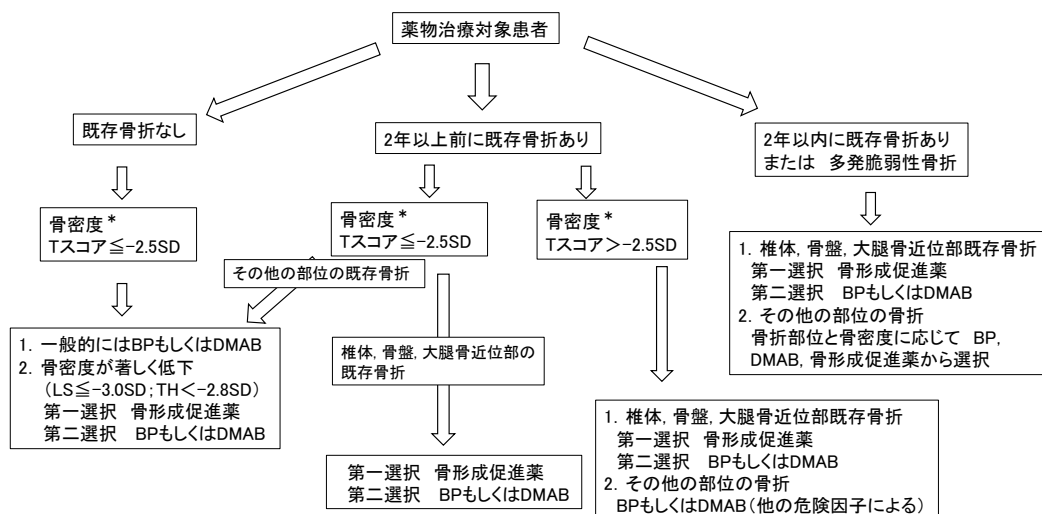


図4 ～米国骨代謝学会による治療目標に応じた治療薬選択アルゴリズム～(文献5より作成)



* 骨密度は腰椎正面 (LS) 大腿骨頸部 (FN) 大腿骨近位部トータル (TH) で測定する。BP: ビスホスホネート薬 DMAB: 抗RANKL抗体 デノスマブ

回ることが懸念されるからである。最近、米国より発表された治療目標を定めた (Treat to target) 骨粗鬆症治療のアルゴリズム (図 4)⁵⁾ では、既存骨折の有無や時期、骨密度の指標に基づき、ビスホスホネート薬、抗 RANKL 抗体、および骨形成促進薬の選択方法が提案された。直近の脆弱性骨折の発生リスクの高い患者では、第一選択として骨形成促進薬の使用が推奨され、骨密度が著しく低下している場合にも優先的にその使用が考慮されている。このように、骨粗鬆症の治療においては、患者の骨折リスクや治療履歴を総合的に評価し、最適な薬剤を選択することが求められる。最新の臨床指針に基づいた適切な治療戦略を採用することで、骨折予防の効果を最大限に高めることができる。

多職種連携・施設間連携による骨粗鬆症診療の改善

どのように治療法が進歩しようとも、その治療が適切に対象患者に届けられなければ意味は無い。骨粗鬆症患者の多くは後期高齢者、超高齢者

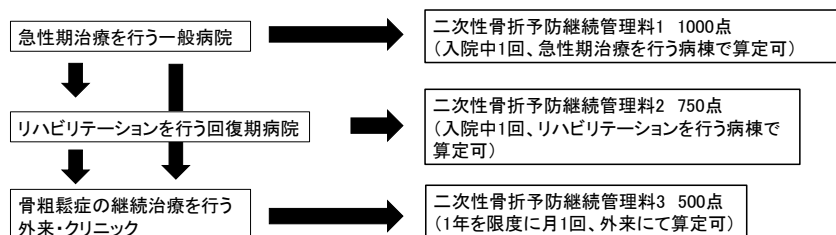
であり、治療の動機付けや長期間の治療アドヒアランスの維持が困難な場合も多い。また、薬物治療のほか、栄養療法、運動療法、転倒予防等の包括的な治療が長期予後の改善には必須である。高齢者では併存症への影響を考えながら、サルコペニア・フレイル予防としての栄養療法を行うことが健康維持の基本となり、また筋力・筋量維持のための運動療法・バランス訓練が転倒予防の点からも重要である。骨粗鬆症患者に対する全人的治療を行う多職種連携・施設間連携の枠組みとして日本骨粗鬆症学会が提唱しているのが骨粗鬆症リエゾンサービス (OLS: osteoporosis liaison service) である⁶⁾。その目的は「初発の骨折を防ぎ、骨折の連鎖を絶つ」ことにある。この後半の「骨折の連鎖を絶つ」ことは、骨粗鬆症性骨折に対する二次性骨折予防活動である骨折リエゾンサービス (FLS: fracture liaison service) の内容である (表 3)。すなわち、OLS は「FLS + 一次骨折予防 + 教育・啓発活動」とも言える。我が国では、世界に先駆け、新規大腿骨近位部骨折患者に対する

表 3 Fracture Liaison Service と Osteoporosis Liaison Service の定義 (文献 6 より作成)

名称	定義
FLS: Fracture Liaison Service	脆弱性骨折患者に対する骨折直後からの二次骨折予防
OLS: Osteoporosis Liaison Service	上記に加え、骨折リスクの高い患者に対する一次骨折予防・啓発・教育活動

図 4 二次性骨折予防継続管理料と算定要件

(日本骨粗鬆症学会ホームページより) <http://www.josteo.com/ja/liaison/effort.html>



全てFLSクリニカルスタンダードならびに
骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインに則った治療がされていること

二次性骨折予防に対して診療報酬が設定され、全国でOLS活動が発展しつつある(図4)⁷⁾。

おわりに

社会の変化により、疾病構造とともに臨床的重要課題も変化していく。急速に超高齢社会が進行した我が国における取り組みは、世界的にも注目されており、健康寿命の延伸の大きな支えとなる事が期待されている。

利益相反

講演料：

アステラス製薬株式会社、アムジェン株式会社、協和キリン株式会社、住友ファーマ株式会社、第一三共株式会社、帝人ヘルスケア株式会社、日本イーライリリー株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社

参考文献

1. 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, 2015, ライフサイエンス出版, 東京.
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), 日骨代謝会誌, 2013, 21 (1):9-21.
3. 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
(2025年5月28日アクセス)
4. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al:Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment:Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research, J Bone Miner Res., 2016, 31 (1):16-35.
5. 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 (10):1393-1405.
6. 遠藤直人, 竹内靖博, 倉林工, 山本智章, 鈴木敦詞:骨粗鬆症リエゾンサービス (Osteoporosis Liaison Service:OLS) と骨折リエゾンサービス (Fracture Liaison Service:FLS) について, 日本骨粗鬆症学会雑誌, 2020, 6:289-290
7. 日本骨粗鬆症学会, 二次性骨折予防継続管理料について, <http://www.josteo.com/ja/liaison/effort.html>
(2025年1月31日アクセス)