

骨密度測定と骨粗鬆症の臨床研究

川崎医科大学

福永 仁夫

Clinical Studies on Bone Mineral Density Measurement and Osteoporosis.

Masao Fukunaga

Kawasaki Medical School

577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-0192, Japan

1. はじめに

1970年代日本人の寿命の延伸とともに加齢に伴う骨の退行性疾患である骨粗鬆症が注目されるようになった。

著者らは1970年代から専ら骨密度測定と骨粗鬆症の臨床に携わっているが、今回、川崎医科大学の定年を迎えるに当たり、これまでの臨床研究を振り返り、その辿った足跡を記す。

2. 骨密度測定法

骨折がし易いかどうか、つまり骨の強度は、約70%が骨の硬度(骨密度)に依存するので、骨密度の正確な測定が重要である。現在まで種々の骨密度測定法が開発されているが、川崎医科大学放射線医学(核医学)教室で使用または検討した骨密度測定法の概略¹⁻¹⁵⁾を表1に示す。

骨密度測定法は、それぞれ測定指標、測定部位、測定精度、測定時間や被曝線量が異なる(表1, 2)^{16,17)}。これは骨密度測定の開発の経緯と定量法が持つ基本性能と関係がある。

骨は、海綿骨と皮質骨から構成されるが、全身の骨の海綿骨と皮質骨の比率は一定でなく、腰椎などの躯幹骨は海綿骨が主体で、一方橈骨などの末梢骨は皮質骨が主体である。また、同

一の骨でも、橈骨は遠位部が骨幹部より海綿骨の比率が大きく、腰椎は関節や突起などよりも椎体の方が海綿骨の比率が大きい。また、腰椎、大腿骨頸部や踵骨などの荷重骨と、橈骨や第2中手骨などの非荷重骨の違いがある。

そして、加齢または閉経に伴う骨密度の低下は、皮質骨よりも海綿骨で早期に著明に生じる。これは、海綿骨が皮質骨よりも骨表面積が大きく、骨代謝回転が速いことを意味する。

高齢者で歩行能力が低下し、「寝たきり」の状態になると、荷重骨の腰椎や大腿骨の骨密度の低下は非荷重骨よりも著しい。事実、微小重力下での骨密度の低下は、橈骨ではみられないが、大腿骨頸部では著明に生じる¹⁸⁾。小児では骨成長が著しいので、局所の骨よりも全身骨の測定が骨密度の評価に適しているので推奨される。副甲状腺機能亢進症では、副甲状腺ホルモンは皮質骨の骨密度低下を強く発現するので、皮質骨主体の橈骨の骨密度低下が著しい。

定量的CT法(QCT)や末梢骨定量的CT法(pQCT)は、海綿骨と皮質骨を分離して骨密度を測定できる利点がある。

骨粗鬆症性骨折は、胸・腰椎、大腿骨頸部、橈骨遠位部や上腕骨近位部などで生じる。胸・

表1 川崎医科大学 放射線医学(核医学)教室で使用または検討した骨密度測定法の概要

測定方法	装置名	測定部位	特徴	文献
SPA	Beam Scanner	橈骨	線源は ^{125}I	1)
QCT		腰椎	X線 CT の利用	
Dual Energy			dual energy 方式	2)
Single Energy			骨塩ファントムの使用	3)
DPA	DUALOMEX HC-1	腰椎	線源は ^{153}Gd 、シンチカメラの利用	4)
DXA	DCS600	橈骨	末梢骨 DXA	5)
MD	DIP-1000	第2中手骨	X線フィルムの濃度	6)
	Bonalyzer	"		7)
DXA	QDR-1000	腰椎・大腿骨	躯幹骨 DXA	8)
	QDR-2000	腰椎・大腿骨・全身骨	body composition の測定	9)
	Discovery	"	マクロ構造指標の算出	
	DCS-3000	"		10)
	BMD-1 X	"		11)
QUS	Achilles(A-1000)	踵骨	低周波超音波の利用	12)
	AOS-100	"		
	Sound Scan	脛骨		13)
QUS+SXA	UXA-300	踵骨	QUS と SXA の hybrid な装置	14)
pQCT	Densiscan-1000	橈骨	末梢骨 CT	15)

SPA : single photon absorptiometry (単一光子吸収測定法)

QCT : quantitative computed tomography (定量的 CT 法)

DPA : dual photon absorptiometry (二重光子吸収測定法)

DXA : dual energy X-ray absorptiometry (二重エネルギー X 線吸収測定法)

MD : microdensitometry

QUS : quantitative ultrasound (定量的超音波法)

SXA : single energy X-ray absorptiometry (単一エネルギー X 線吸収測定法)

pQCT : peripheral QCT (末梢骨定量的 CT)

表2 骨密度測定法の基本性能

測定方法	測定指標	測定部位	測定精度 (CV(%))	測定時間 (分)	被曝線量* (μSv)
MD	$\Sigma\text{GS/D}$ (mmA l)	第2中手骨	1.1,1.7	2-4	-5
SXA	BMD(g/cm^3)	橈骨	1-2	-5	<1
DXA	BMD(g/cm^3)	橈骨	1.23	-5	<1
		腰椎(前後)	1.22	-15	-1
		腰椎(側面)	3.10		
		大腿骨頸部	1.97	-15	-1
		全身骨	2.59	-15	-3
pQCT	BMD(mg/cm^3)	橈骨	0.12-0.29	10-15	-1
		脛骨	0.12-0.49	10-15	
QUS	SOS(m/sec)	踵骨	0.8	-7	0

*文献 16, 17) から引用

腰椎の椎体骨折の頻度が最も高く、大腿骨頸部骨折は患者のQORを著明に損なうが、骨折の予知能は、骨折と同じ部位の骨密度測定が高いとされる。

腰椎や大腿骨頸部の二重エネルギーX線吸収測定法(DXA)は、骨密度測定法の主流であり、骨粗鬆症の疫学調査や臨床に多用されている。

このように、診療・研究の目的に応じて測定部位と測定方法を選択することが原則である。

操作が簡便で測定時間が短いmicrodensitometry (MD)、橈骨DXAや定量的超音波法(QUS)は、多数例の骨粗鬆症のスクリーニングや健診に適している。

治療効果の判定は、治療薬による骨密度の増加率が大きいほど、また測定精度が良好なほど、早期に治療効果が認識できる。このため、腰椎や大腿骨頸部のDXAが広く用いられる。

QUSのように被曝がみられない測定は、小児や妊娠中の女性の骨密度の評価に適している。

骨密度測定により、種々の指標が得られるが、それぞれ測定原理に依存する。たとえば、a MDでは、標準ファントム(アルミニウム階段やスロープ)と同時に撮影されたX線フィルム上の骨陰影の濃度を濃度検出器を用いて測定するが、アルミニウム等価厚で表した第2中手骨中央部の骨厚(ΣGS)を皮質骨(D)で除した指標、s DXAでは、骨塩量(g)をX線による骨投影面積(cm^2)で除した面積骨密度(g/cm^2)、d QCTやpQCTでは、骨密度(mg)を骨体積(cm^3)で除した体積骨密度(mg/cm^3)、f QUSでは、骨硬度が超音波の伝播速度(SOS)(m/sec)に比例するのでSOSが、骨密度の指標として用いられている。したがって、臨床応用する場合、骨密度指標の意義を理解することが必要である。

3. 骨密度の基準値の設定

骨密度測定法をヒトで行う場合、次に必要な

ことは骨密度の基準値の設定である。骨密度の基準値は、性別、年代、閉経の有無のほか、使用する装置の骨密度等価物質の違いに基づく測定機種、測定方法や測定部位により異なる。また、日本人の多数例のデータの収集と基準値の設定が必要である。

骨成長が著明な小児期には骨密度は急激に増加する。ついで、若年成人期に最大骨量を示した後、加齢とともに低下する¹⁹⁻²²。なお、女性では、腰椎、橈骨の骨密度は20~45歳はほぼ一定で頂値であるが、閉経後5年間の低下が著しい。大腿骨頸部DXAや踵骨QUSは20歳前後から骨密度の低下が開始する。

日本骨代謝学会では、性別、年代別、測定方法別、機種別の骨密度の基準値を設定し、発表している。それに基づいて症例の骨密度の多少つまり骨粗鬆症の有無が判定される。

骨密度の減少率が大きいrapid bone loserは骨折のリスクが高い。そして、その検出には、骨密度の年間の変化率、特に閉経前、閉経周辺期と閉経後の正常者の平均減少率と比較することが必要である²³。正常者の年間の変化率は、経過観察や骨粗鬆症の治療効果の評価にも役に立つ。つまり、治療により、骨密度が改善しているのかどうかは、正常者でも生じる生理的な骨量減少を考慮して評価できる利点がある。

骨密度値は、測定方法と測定部位が同一であっても、機種により異なるので、相互に比較する時は、較正が必要である^{24,25}。

4. 骨粗鬆症の診断基準とガイドラインの作成

骨密度の基準値が確定した後、骨密度値を用いた骨粗鬆症の診断基準や予防・治療のガイドラインが作成されている。

骨粗鬆症の診断は、骨密度に基づいて行われる^{19, 20, 26}が、これは骨強度の約70%は骨密度の多少に依存するという事実由来する。

日本骨代謝学会が設定した、原発性骨粗鬆症

の診断基準によると、低骨密度をきたす続発性骨粗鬆症などを除外した後、診断基準を適用すると定められている²⁰⁾。全国から骨密度のデータと、椎体骨折の有無の情報が川崎医科大学放射線医学(核医学)教室に集められた。そして椎体の既存骨折の有無と骨密度値との関係が検討され、下記の診断基準を定められた。

a 脆弱性骨折(骨密度の場合、若年成人の平均(YAM)の80%未満であって、軽微な外力によって発生した、脊椎、大腿骨頸部、橈骨遠位端などの非外傷性骨折)がある症例は、骨粗鬆症と診断される。s 脆弱性骨折がない場合、①骨密度では正常はYAMの80%以上、②骨量減少はYAMの70-80%、③骨粗鬆症はYAMの70%未満とされる。

この診断基準の作成には著者らを初め、多くの臨床家が関与したが、同時に骨密度測定の設定技術の啓発の重要性を認識させられ、その後放射線技師を対象とした技術講習が行われるようになった。

ステロイドの骨に対する副作用として、骨粗鬆症や骨壊死などが知られており、投与患者を悩ませる。そのため、日本骨代謝学会は専門家による委員会を組織化し、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドラインが作成され²⁷⁾、著者らも参加した。このガイドラインは、ステロイド使用が3ヶ月以上または投与予定者を対象に、骨折のリスク因子に基づいて、作成された。つまり、a 既存骨折や新規骨折の有無、s 低骨密度(YAMの80%未満)の存在、d ステロイド投与量(プレドニソロンとして5mg/日以上)から、管理と治療が推奨される症例が定められた。

さらに、骨粗鬆症は早期発見と予防が求められる疾患であるため、骨粗鬆症検診・保健指導マニュアル¹⁶⁾や骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン¹⁷⁾が作成された。いずれも骨密度測定が重要な位置を占めている。

骨粗鬆症予防については、要精検の判定基準値は、YAMの80%未満とされる²⁸⁾。

また、脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準として、a 脆弱性既存骨折がない場合、①骨密度がYAMの70%未満、②YAMが70~80%で、閉経後女性および50歳以上で骨折リスク(過度のアルコール摂取、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴)が1つ以上ある場合、s 脆弱性既存骨折がある場合(男女とも50歳以上)と定められている²⁹⁾。注)

5. 骨密度測定の実用

骨密度測定は、骨粗鬆症以外の骨代謝や骨密度の変化をきたす骨・カルシウム代謝の異常疾患などにも適用される。我々は、慢性腎不全³⁰⁾、副甲状腺機能亢進症³¹⁾、代謝性骨疾患³²⁾、前立腺癌の骨転移³³⁾、胃切除³⁴⁾などの疾患で骨密度測定を行い、骨病態の評価に応用している。

また、運動による骨密度増加や骨構造の改善についても検討している³⁵⁻³⁷⁾。

その他、骨密度および骨粗鬆症に関する事業で、我々の教室が参画したものを表3に挙げる。

6. 骨密度測定と骨粗鬆症治療薬の臨床試験

骨粗鬆症治療薬の薬効は、疼痛の改善、骨密度の増加、骨代謝マーカーの低下、骨折の予防や、QOLの維持・改善がevidence-based medicineの観点から評価される。これらのうち、骨密度測定による評価は広く施行されており、腰椎、大腿骨近位部(頸部・トータル)が測定部位となることが多い。

現在まで、我々はファレカルシトリオール³⁸⁾、副甲状腺ホルモン(PTH)³⁹⁾、エルデカルチロール⁴⁰⁾、アレンドロネート⁴¹⁻⁴³⁾、リセドロネート⁴⁴⁻⁴⁷⁾、ラロキシフェン⁴⁸⁾、ミノドロネート⁴⁹⁾などの臨床試験に参加し、骨密度測定の中央判定委員として測定精度の良いデータを提供している。

表3 骨密度測定および骨粗鬆症に関する事業のうち、川崎医科大学 放射線医学(核医学)教室が参画したもの

事業年	事業名
2001, 2002	長寿科学総合研究：加齢に伴う脊柱変形の危険因子の解明と防止法の開発に関する研究
1995, 1998	：骨粗鬆症予防のための骨量測定法に関する研究
1994	：大腿骨頸部骨折全国頻度調査
2006～2008	：骨粗鬆症性骨折の実態調査および全国的診療データベース構築の研究
2008～2009	：定量的 CT を用いた有限要素法による骨強度診断法の実用化に関する研究
1998	日本学校保健会：児童生徒の骨の健康を守るための調査研究委員会
1995, 1996	厚生省心身障害研究：生活環境が子どもの健康や心身の発達に及ぼす影響に関する研究
1996	宇宙環境利用フロンティア研究：微小重力環境下における骨量減少の発生機序と、その予防・治療法に関する研究
1995, 1996, 2000	日本骨代謝学会：原発性骨粗鬆症診断基準検討委員会
2004	：ステロイド性骨粗鬆症診断基準検討小委員会
1999	厚生科学研究：子ども家庭総合研究事業
1999	厚生省老人保健福祉局老人保健課：骨粗鬆症予防マニュアル
2009	骨粗鬆症財団：骨粗鬆症 検診・保健指導マニュアル
1993	：骨粗鬆症の早期発見のための健診手法の開発に関する研究
2007	老人保健健康増進等事業：骨粗鬆症による要介護状態発生の予防に向けて —今後の骨粗鬆症検診のあり方についての調査・研究
2008	：介護者数の増加抑制を目指した骨粗鬆症に関する調査・研究
2009	：新しい介護予防戦略としての骨粗鬆症対策
2010	：効率的な介護予防を目指した骨粗鬆症対策
2002	日本骨粗鬆症学会：骨量測定機器の互換性検討委員会
2005	：骨強度測定機器の評価と臨床応用に関する委員会
2007	：骨強度評価委員会
2009	：QUS 標準化委員会
2002, 2006	：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会
2001, 2002	：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作成委員会

注) 現在、骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインの改訂作業が行われており、薬物開始基準が変更される可能性がある。

7. 骨密度測定の今後

骨粗鬆症は、「骨強度の低下が特徴的な骨疾患であり、骨折リスクを増加させる。骨強度は、第一義的には骨密度と骨質の統合を反映する」と定義されている⁵⁰⁾。骨質は、骨構造、骨代謝、ダメージ蓄積、石灰化を意味するとされる⁵⁰⁾。

これらのうち、マクロの骨構造として、DXAによる大腿骨近位部の骨密度測定時、骨強度に関するいくつかの構造指標(QDR系のDXA装置ではhip structure analysis(HSA))が得られる⁵¹⁾。今後、構造指標と骨密度を併せて評価すると、骨折リスクの予知能の向上に寄与するものと期待される。

本稿では我々が携った骨密度測定・骨粗鬆症に関する臨床研究の概要を示した。医学研究の国際状況については、2003~2007年の間、基礎(Nature Medicine, Cell, J Exp Med)、臨床分野(New Engl J Med, Lancet, JAMA)の主要3誌に掲載された日本の医学論文数は、基礎研究ではアメリカ、ドイツに次いで世界第3位であるが、臨床研究では18位と低迷していると報告されている⁵²⁾。

これは、以前から指摘されているように、我が国の基礎医学研究のレベルの高さを反映するとともに、臨床医学研究、特に、多数例を対象とした、エビデンス・レベルの高い無作為化対照試験(RCT)の困難さなどを表しているものと推測される。いずれにしても、臨床医学研究の成果は、最終的には疾患の診断・治療に供されるものであるため、その進展が望まれる。

参考文献

- 1) 高坂唯子, 山本逸雄, 土光茂治ほか: Beam ScannerによるBone Mineral Content測定—基礎的検討ならびに臨床的評価—. 核医学 15: 533-543, 1978
- 2) 森田陸司, 向井孝夫, 福永仁夫ほか: コンピュー

ター断層を用いたdual energy scanningによるbone mineral contentの測定. 骨代謝 14: 122-127, 1981

- 3) 福永仁夫, 大塚信昭, 曾根照喜ほか: 脊椎骨 Phantomを併用したCT Scanによる第3腰椎海綿骨の骨塩量測定法. 日医放会誌 46: 659-664, 1986
- 4) Fukunaga M, Tomomitsu T, Otsuka N, *et al.*: Development of instrument system of dual photon absorptiometry using a gamma camera. J Nucl Med 27: 987, 1986
- 5) 友光達志, 福永仁夫, 大塚信昭ほか: X線を用いた末梢骨を測定対象とする二重光子吸収測定装置による骨塩測定の臨床的有用性—単一光子吸収測定装置との比較—. RADIOISOTOPES 37: 521-524, 1988
- 6) Hayashi Y, Yamamoto K, Fukunaga M, *et al.*: Assessment of bone mass by image analysis of metacarpal bone roentgenograms: a quantitative digital image processing(DIP) method. Radiation Med 8: 173-178, 1990
- 7) 今井弘子, 渡辺 良, 友光達志ほか: 屍体中手骨の骨塩量の測定: BonalyzerとDXAによる比較. 日骨形態誌 4: 33-37, 1994
- 8) 友光達志, 福永仁夫, 大塚信昭ほか: Dual Energy X-ray Absorptiometry装置(QDR-1000)の基礎的検討. Osteoporosis 1: 48-57, 1991
- 9) Fukunaga M, Tomomitsu T, Ono S, *et al.*: Quantification of bone mineral in the vertebral body and whole skeleton with a newly developed dual energy X-ray absorptiometric system using a multi-detector array. Kawasaki Med J 19: 65-76, 1993
- 10) Fukunaga M, Tomomitsu T, Ono S, *et al.*: Determination of vertebral bone mineral density with new dual energy X-ray absorptiometry using multiple detectors: fundamental studies. Radiation Med 10: 39-43,

- 1992
- 11) 福永仁夫, 友光達志, 大塚信昭ほか：二重エネルギーX線吸収測定装置 (BMD-1X) の臨床的検討. *新しい医療機器研究* 2: 57-66, 1993
 - 12) 武田直人, 三宅真理子, 唐井一成ほか：低周波超音波による踵骨の骨強度の評価. *川崎医学会誌* 19: 77-81, 1993
 - 13) 野上利香：定量的超音波法による脛骨皮質骨の骨量測定の基礎的検討. *川崎医学会誌* 25: 203-210, 1999
 - 14) 武田直人, 三宅真理子, 北 昭一ほか：超音波と単一エネルギーX線吸収測定法を併用した新しい骨塩定量装置. *超音波医学* 21: 621-623, 1994
 - 15) 友光達志, 曾根照喜, 福永仁夫ほか：PQCT装置 (Densiscan-1000) の使用経験. *日骨形態誌* 5: 147-153, 1995
 - 16) Fukunaga M, Sone T, Tomomitsu T, *et al.* : The present state and future prospects for bone mass measurement. *Mechanical Loading of Bone and Joints*, p. 13-23, ed. HE Takahashi, Springer, Tokyo, 1999
 - 17) Genant HK, Engelke K, Fuerst T, *et al.* : Noninvasive assessment of bone mineral and structures: state of the art. *J Bone Miner Res* 11: 707-730, 1996
 - 18) Watanabe Y, Oshima H, Mizuno K, *et al.* : Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. *J Bone Miner Res* 19: 1771-1778, 2004
 - 19) 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準 (1996年度改訂版). *日骨代謝誌* 14: 219-233, 1997
 - 20) 折茂 肇, 林 泰史, 福永仁夫ほか：原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版). *日骨代謝誌* 18: 76-82, 2001
 - 21) Seino Y, Tanaka H, Fukunaga M, *et al.* : Bone growth in Japanese children: peak bone mass and environmental factors. *Frontiers in Endocrinology*, 17: 239-243, 1996
 - 22) Takeda N, Miyake M, Kita S, *et al.* : Sex and age patterns of quantitative ultrasound densitometry of the calcaneus in normal Japanese subjects. *Calcif Tissue Int* 59: 84-88, 1996
 - 23) Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamura T, *et al.* : Rate of change in spinal bone density among Japanese women. *Calcif Tissue Int* 63: 202-207, 1998
 - 24) 友光達志, 曾根照喜, 福永仁夫：骨量測定機器の互換性2 腰椎DXA. *Osteoporosis Jpn* 10: 417-419, 2002
 - 25) 曾根照喜, 友光達志, 福永仁夫：骨量測定機器の互換性3 大腿骨近位部DXA. *Osteoporosis Jpn* 10: 420-421, 2002
 - 26) Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, World Health Organization, Geneva, 1994
 - 27) Nawata I, Soen S, Takayanagi R, *et al.* : Guidelines on management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 23: 105-109, 2005
 - 28) 骨粗鬆症検診・保健指導マニュアル, 監修 折茂 肇, 編集 細井孝之, 福永仁夫, ライフサイエンス出版, 東京, 2009
 - 29) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006年度版. 編集代表 折茂 肇, ライフサイエンス出版, 東京, 2006
 - 30) Fukunaga M, Morita R: Bone mineral density in chronic renal failure. *New Actions of Parathyroid Hormone*, p. 455-458, ed., SG Massry, T Fujita, Plenum Press, New York, 1990
 - 31) Katagiri M, Fukunaga M, Tomomitsu T, *et al.* :

- Measurement of radial and vertebral bone mineral in patients with hyperparathyroidism using dual-energy X-ray absorptiometry. *内分泌外科* 7: 439-442, 1990
- 32) Fukunaga M, Tomomitsu T, Otsuka N, *et al.* : Vertebral bone mineral density with dual photon absorptiometry using a gamma camera: clinical application to metabolic diseases. *Kawasaki Med J* 16: 9-15, 1990
- 33) Tanaka H, Furukawa Y, Fukunaga K, *et al.* : Bone mineral density for patients with bone metastasis of prostate cancer: a preliminary report. *Prostate Cancer and Bone Metastasis*, p. 217-231, ed. by JP Kaw, H Yamanaka, Plenum Press, New York, 1992
- 34) Inoue K, Shiomi K, Higashide S, *et al.* : Metabolic bone disease following gastrectomy: assessment by dual energy X-ray absorptiometry. *Br J Surg* 79: 321-324, 1992
- 35) Joo Y-I, Sone T, Fukunaga M, *et al.* : Effects of endurance exercise on three-dimensional trabecular bone microarchitecture in young growing rats. *Bone* 33: 485-493, 2003
- 36) Sone T, Imai Y, Joo Y-I, *et al.* : Side-to-side differences in cortical bone mineral density of tibiae in young male athletes. *Bone* 38: 708-713, 2006
- 37) Ju Y-I, Sone T, Okamoto T, *et al.* : Jump exercise during remobilization restores integrity of the trabecular architecture after tail suspension in young rats. *J Appl Physiol* 104: 1594-1600, 2008
- 38) Morii H, Inoue T, Fukunaga M, *et al.* : Efficacy and safety of long-term oral falcocalcitril treatment in patients with renal osteodystrophy. *J Bone Miner Metab* 16: 44-54, 1998
- 39) Fujita T, Inoue T, Morii H, *et al.* : Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1-34) on osteoporosis: a randomized double-masked prospective study using three dose levels. *Osteoporos Int* 9: 296-306, 1999
- 40) Matsumoto T, Miki T, Hagino H, *et al.* : A new active vitamin D, ED-71, increases bone mass in osteoporotic patients under vitamin D supplementation: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5031-5036, 2005
- 41) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, *et al.* : The efficacy of alendronate in reducing the risk for vertebral fracture in Japanese patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy trial. *Cur Ther Res* 63: 606-620, 2002
- 42) Kushida K, Shiraki M, Nakamura T, *et al.* : Alendronate reduced vertebral fracture risk in postmenopausal Japanese women with osteoporosis: 3-year follow-up study. *J Bone Miner Metab* 22: 462-468, 2004
- 43) Uchida S, Taniguchi T, Shimizu T, *et al.* : Therapeutic effects of alendronate 35mg once weekly and 5mg once daily in Japanese patients with osteoporosis: a double-blind, randomized study. *J Bone Miner Metab* 23: 382-388, 2005
- 44) Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, *et al.* : A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 13: 971-979, 2002
- 45) Shiraki M, Fukunaga M, Kushida K, *et al.* : A double-blind dose-ranging study of risedronate in Japanese patients with osteoporosis (a study by the Risedronate Late Phase II Research Group). *Osteoporos Int* 14: 225-234, 2003
- 46) Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, *et al.* : A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involuntal

- osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. *J Bone Miner Metab* 22: 469-478, 2004
- 47) Kishimoto H, Fukunaga M, Kushida K, *et al.* : Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5mg risedronate in Japanese patients with involutional osteoporosis: a comparison with 2.5mg once-daily dose regimen. *J Bone Miner Metab* 24: 405-413, 2006
- 48) Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, *et al.* : Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 14: 793-800, 2003
- 49) 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* 20: 1429-1437, 2009
- 50) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Osteoporosis prevention, diagnosis, and Therapy. *JAMA* 285: 785-795, 2001
- 51) Ito M, Sone T, Fukunaga M: Effect of minodronic acid hydrate on hip geometry in Japanese women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 28: 334-341, 2010
- 52) 高鳥登志郎：臨床医学研究の現状と強化への取り組み. *JPMA News Letter* No.128, 28-29, 2008