

# 逆説的な薬：長期投与で骨折を招く ビスフォスフォネート

齊尾 武郎  
フジ虎ノ門健康増進センター

## Paradoxical medicines : long-term administration of bisphosphonates evokes clinical bone-fracture

Takeo Saio  
Fuji Toranomon Health Promotion Center

### Abstract

**Background :** Clinically, bisphosphonates are used for the prevention of bone-fracture of menopausal-osteoporotic patients. But, theoretically, there has been predicted the possibility of bisphosphonate-induced bone-fracture with the usage for postmenopausal osteoporosis, but its existence as a clinical entity has not yet been confirmed.

**Objective :** To establish the clinical entity of bisphosphonate-induced bone-fracture from the viewpoint of pharmacoepidemiology.

**Method :** Narrative, non-systematic review of the literature.

**Findings :** We found two randomized controlled trials (RCTs) which indicate increased risk of bone-fracture with administration of alendronate. One is a randomized withdrawal study, and the other is an extension study of a RCT. We also found four case-series and one case-study of clinical fractures seen in patients taking alendronate. These clinical data strongly indicate the existence of bisphosphonate-induced bone-fracture as a clinical entity.

**Conclusion :** Long-term administration of bisphosphonates evokes clinical bone-fracture. We should limit administration of bisphosphonates to menopausal -osteoporotic patients to five years or less.

### Key words

bisphosphonates, bone fracture, pharmacoepidemiology, adverse reaction, review article

*Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)* 2008 ; 35 : 625 - 32.

## 1. はじめに

現在、閉経後骨粗しょう症患者の骨折予防をはじめとして、ステロイド誘発性骨粗しょう症や関節リウマチによる骨破壊、悪性腫瘍随伴症候群としての高カルシウム血症などの治療に、ビスフォスフォネート製剤が盛んに用いられている。本邦ではその高い治療/予防効果を謳う論文は多いが、安全性、とくに長期投与の際の安全性に関する懸念<sup>1,2)</sup>を扱ったものは少ない。いっぽう、海外ではビスフォスフォネート製剤が骨吸収を強く抑制するため、理論的にはmicrodamageの蓄積<sup>3,4)</sup>により長期投与ではfrozen bone (adynamic bone disease<sup>5)</sup>)をきたし、かえって骨折のリスクを増やすのではないかという懸念が開発当初からあり、ビスフォスフォネート製剤の至適投与期間を知るべく、いくつかの臨床試験が行われている。本稿では、特に閉経後骨粗しょう症の骨折予防を目的としたビスフォスフォネート製剤投与に焦点を中て、ビスフォスフォネート製剤投与により、かえって骨折のリスクが増加するという、逆説的な局面について、臨床試験の結果を振り返る。

## 2. ビスフォスフォネートの至適投与期間

現在、理論的にビスフォスフォネート製剤の長期投与によりfrozen boneをきたし、かえって骨折が増加するという考え方に対する批判は強く、出版される論文は、むしろ、この考え方に対する反論ばかりに偏っている(出版バイアスの可能性)ともいえるほどである。また、近年では、ビスフォスフォネート製剤の投与により、老化架橋であるadvanced glycation end products (AGEs)が増加する<sup>6)</sup>ことも明らかになり、同剤の投与に伴うコラーゲンの老化による骨折リスクの増加という、新たな問題も出てきた。しかし、いっぽうで、この考え方を厳しく批判する欧米の成書ですら、骨粗しょう症に対し、骨の修復・再構築・維持という観点より、“ビスフォスフォネート治療

の最適な継続期間は1~3年<sup>7)</sup>としている。これは同書にビスフォスフォネート製剤の骨格における半減期が年単位であるという記載があることと併せて考えると、とても興味深い。すなわち、ビスフォスフォネート製剤が骨格に組み込まれるからこそ、ビスフォスフォネート治療の継続期間は1~3年で十分なのであって、それ以上の長期間、ビスフォスフォネート製剤を投与することは、むしろ、過剰投与となる可能性を示唆するのである。そして、本稿で扱うのは、まさに、ビスフォスフォネートの長期間投与により過剰投与をきたし、閉経後骨粗しょう症の骨折のリスクが、同剤の投与による増加するという、本来の本剤の使用目的(骨折予防)とは正反対の効果(骨折の増加)になってしまうという、皮肉なパラドックスである。

閉経後早期の45歳から59歳の女性に対し、alendronate 2.5~5mg/dayを2年間投与した後に2年間、同剤の服薬を中止すると、腰椎の骨密度はベースラインに戻る<sup>8)</sup>。すなわち、alendronateの効果は2年間の投与で投与終了後2年間継続しない。いっぽう、5年間alendronateを投与した後に、5年間、同剤の服薬を中止しても、腰椎の骨密度は保たれる<sup>9)</sup>。すなわち、ビスフォスフォネート製剤のうち、すくなくともalendronateは2年間の投与では不十分であるいっぽう、5年を超える投与は必要ではないということになる。しかし、骨密度と骨折のリスクが相関しない<sup>10)</sup>ことやalendronate服用初年時よりすでに骨折のリスクが減少する<sup>11)</sup>ことを考えると、骨密度は骨折リスクの十分な代替エンドポイントたりえないことになる。つまり、alendronateの5年間の投与すら、完全には正当化することは難しい。

## 3. ビスフォスフォネート長期投与による骨折の増加 FLEX studyを読み解く

さて、ビスフォスフォネート製剤が骨格に高い親和性を持ち、製剤により末梢血中の半減期はさまざまであっても、骨格における半減期は年余に及ぶ<sup>12)</sup>ことを考えると、alendronateの至適投与

期間が完全には定まらないことは、ビスフォスフォネート製剤全般で懸念される問題ともなる。だが、これだけでは単に、投与すべき期間が定まらないということに過ぎず、ビスフォスフォネート製剤の使用に積極的な治療者であれば、同剤を延々と投与し続けるであろうし、それを否定するほどの根拠はないことになる。しかし、ビスフォスフォネートの長期間投与は実は過剰投与であり、閉経後骨粗しょう症の骨折のリスクが増加してしまうのである。

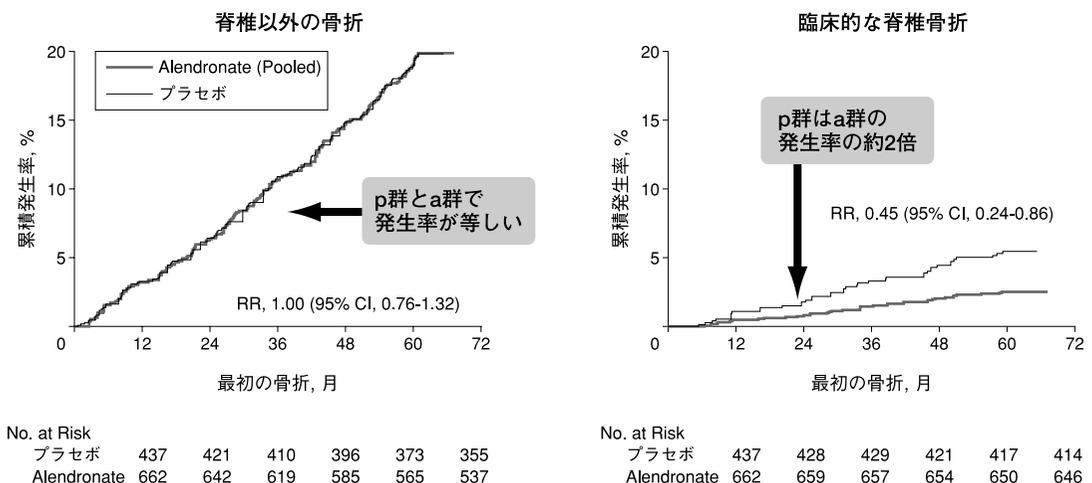
すでに、2000年にはSusan M. Ottが、Richard P. Tonioらが alendronate を7年間投与した(3年間のランダム化比較試験を終えた患者を2年間ずつ、2回に渡ってブラインド化を解かぬまま観察したもの)研究<sup>13)</sup>を解析し、alendronate 群では骨密度が上昇するにもかかわらず、投与初期の1~3年の脊椎骨折の発生率の少なくとも3倍、投与開始後6~7年では多いと指摘している<sup>14)</sup>。また、2005年のClarita V. Odvinaらによる症例集積研究では、脊椎以外の骨折のリスクが alendronate 投与で増加するという指摘がある<sup>15)</sup>。本稿では、これを裏付ける知見が有名なランダム化治療中止試験である FLEX study<sup>16)</sup> にみられることを指摘したい。

FLEX study は、先行研究である FIT study (脊椎骨折のある患者で新たに骨折が発生するリスクの alendronate による抑止効果をみた Vertebral Fracture Arm<sup>11)</sup> と、脊椎骨折のない患者における脊椎骨折の発生リスクの alendronate による抑止効果をみた Clinical Fracture Arm<sup>17)</sup> の2つの試験で構成されている)に引き続いて行われたものであり、FIT study で alendronate に割り付けられた3,236名の女性のうち、試験参加の同意が得られ、かつ FLEX study の適格基準を満たす1,099名について、randomized withdrawal study を行ったものである。

まず、FLEX study の“ Figure 4. Survival Curve for Time to First Nonvertebral Fracture and Time to First Clinical Vertebral Fracture ”( Fig. 1 ) をみる。alendronate 投与を継続した群では、臨床的な脊椎骨折の相対リスクが0.45とおよそ半分になっている。脊椎以外の骨折のリスクは alendronate 投与継続群と alendronate の投与を中止したプラセボ群とで同じである。

次に FLEX study の参加者の特性をみるべく、同試験の“ Table 1. Characteristics of Study Participants at FLEX Baseline ”( Table 1 ) をみる。

Fig. 1 Survival Curve for Time to First Nonvertebral Fracture and Time to First Clinical Vertebral Fracture presented in the FLEX study report ( modified by author )



FLEX studyにおけるプラセボ群(alendronateの投与を中止した群)とalendronate群(alendronateの投与を継続した群)では,少なからず,alendronate群のほうが健康状態が良いことが分かる.すなわち,alendronate群のほうが,自己申告による全般的な健康状態がきわめて良好で,エクササイズとして歩行している人も多い.これはJulius Wolffの“stress shielding”理論(あるいはその後の理論的發展であるHarold Frostによるmechanostat理論<sup>18)</sup>)や廃用症候群を鑑みるまでもなく,全般的な健康状態がよく,よく運動する人のほうが骨強度が強い<sup>19,20)</sup>ことを考えると,ベースラインの時点で,すでにalendronate群のほうが骨折のリスクは低いと解釈できよう.

このプラセボ群(alendronateの投与を中止した群)とalendronate群(alendronateの投与を継続した群)との背景の違いを考慮した上で,再びFLEX studyの“Figure 4. Survival Curve for Time to First Nonvertebral Fracture and Time to First

Clinical Vertebral Fracture”(Fig. 1)をみる.すると,“脊椎以外の骨折のリスクはalendronate投与継続群とalendronateの投与を中止したプラセボ群とで同じである”ことが,実は,“骨折しにくい群であるはずのalendronate群(alendronateの投与を継続した群)が,プラセボ群(alendronateの投与を中止した群)と骨折のリスクが同じになってしまっている”ことを意味することが容易に理解できるだろう.つまり,alendronateの投与を5年を超えて継続することにより,脊椎以外の骨折のリスクが増しているのである.

しかし,もう一度,FLEX studyの参加者の特性が提示されている,“Table 1. Characteristics of Study Participants at FLEX Baseline”(Table 1)をみなおすと,alendronate群(alendronateの投与を継続した群)では,現在喫煙中の人が多いことが分かる.これは喫煙が骨折のリスクである<sup>21,22)</sup>ことを考えると,むしろ,脊椎以外の骨折のリスクが減るとも解釈できる因子である.

Table 1 Characteristics of Study Participants at FLEX Baseline presented in the FLEX study report (modified by author)

特 性	プラセボ群 [n=437]	Alendronate 群	
		5mg/day [n=329]	10mg/day [n=333]
平均年齢 [標準偏差]	73.7 [5.9]	72.7 [5.7]	72.9 [5.5]
平均の肥満指数 (BMI) [標準偏差]	25.8 [4.3]	25.7 [4.2]	25.9 [4.5]
自己申告による全般的な健康状態			
かなり良い, ととても良い	252 (57.8)	204 (62.2)	210 (63.3)
良い	157 (36.0)	109 (33.2)	100 (30.1)
普通または悪い	27 ( 6.2)	12 ( 3.7)	22 ( 6.6)
エクササイズとして歩行実施	244 (57.0)	189 (58.7)	203 (61.9)
12ヶ月以内に転倒した	105 (24.2)	80 (24.4)	71 (21.6)
ベースラインの時点での脊椎骨折	150 (34.3)	107 (32.5)	119 (35.7)
臨床的な骨折の既往 (45歳を超える)	260 (59.5)	196 (59.6)	204 (61.3)
喫 煙			
喫煙したことなし	223 (51.1)	172 (52.4)	163 (49.2)
禁煙した	185 (42.2)	126 (38.4)	143 (43.2)
喫煙中	28 ( 6.4)	30 ( 9.1)	25 ( 7.6)

丸括弧中の数値はパーセント.

これを再度、考え直してみると、まず、全般的な健康状態が自己申告式であることに問題がある。より客観性の高い全般的な健康状態の他者評価が必要だろう。喫煙については、まず、喫煙者の絶対数が少なく、また統計的には誤分類の可能性も考慮すべきであり、本試験での骨折のリスクを減じる因子と決定するべきではないだろう(ただし、参加者の年齢構成や喫煙という行動の性質上、想起バイアスの可能性は低い)。ただ、常識的に考えて、全般的な健康状態が良い人でないと、喫煙を継続することはできないので、alendronate群(alendronateの投与を継続した群)は“服用を継続しにくいalendronate<sup>23)</sup>という薬の服用を継続できるほど健康状態がいい群である”とみることもでき、そもそもFLEX studyで試験群のconcealmentが保たれていたのかどうか疑問である。これはFLEX study論文の“Figure 1. Screening, Enrollment, and Follow-up in FLEX”という流れ図をみると、3群の脱落率がほぼ同じことから、プラセボとalendronateの服用感がよほど似るよう、プラセボが作成されたと考えなければ、本来はalendronateでの脱落率が高いはずのものが、alendronate群での脱落率とプラセボ群の脱落率に差がないということ自身が、concealmentが破れていた可能性を示唆するのである。これはすでにFLEX studyの3年目の時点での中間解析論文<sup>24)</sup>にも、alendronate群とプラセボ群とで種々の副作用の出現率などのプロフィールに差がないことが明らかにされていることも併せて考えても、単にalendronateやプラセボの服薬指導が上手くいって、胸焼け症状などの上部消化器系の副作用が起きなかったという理由だけでは両者の副作用プロフィールに差がないことは説明が付かない。すなわち、本来はalendronate群(alendronateの投与を継続した群)で脱落率が高いはずが、プラセボ群(alendronateの投与を中止した群)とalendronate群とで脱落率がほぼ同じであることから、alendronate群はFLEX studyの参加者として選択された時点(ベースラインの時点)ですでにalendronateへの忍容性の高い人を偏って選択し

ていた可能性があるのである。

これを少しく敷衍すると、1)自己申告による全般的な健康状態がきわめて良好な人、2)エクササイズとして歩行している人、3)喫煙している人、の割合がalendronate群(alendronateの投与を継続した群)で多く、4)alendronate群はそもそもalendronateへの忍容性の高い人たちである、という4点から、alendronate群は全般的な健康状態が真にプラセボ群よりも良好である可能性が高いと判断される。すなわち、ベースラインの時点ではalendronate群のほうが骨折のリスクは低いのである。しかし、本試験の終了の時点では、“脊椎以外の骨の骨折のリスクはalendronate投与継続群とalendronateの投与を中止したプラセボ群とで同じである”という結果が出た。これはすなわち、“ベースラインの時点では骨折しにくい群であったはずのalendronate群が、試験終了時にはプラセボ群と骨折のリスクが同じになってしまっている”ということなのである。つまり、alendronateの投与を5年を超えて継続することにより、脊椎以外の骨の骨折のリスクが増している。これこそがalendronateを閉経後骨粗しょう症の骨折予防に投与した結果、あにはからずや、かえって骨折を惹起してしまったというパラドックスなのである。

さて、本試験での脊椎骨折のリスクを再検討してみよう。alendronate群(alendronateの投与を継続した群)では、プラセボ群(alendronateの投与を中止した群)と比べて、臨床的な脊椎骨折の相対リスクが0.45とおよそ半分になっている。これを先に述べたように、ベースラインの時点ではalendronate群のほうが骨折のリスクは低いことと併せて考えると、脊椎骨折の予防効果は論文に示された相対リスクである0.45よりも小さいと考えるべきである。

以上より、1)脊椎以外の骨の骨折のリスクはalendronate群で増加、2)脊椎の骨折のリスクはFLEX論文で示された相対リスクである0.45よりも小さい、ということになり、alendronateの投与を5年を超えて継続することのメリットは不明である。

#### 4. まとめ

ビスフォスフォネート製剤,とくにalendronateが長期投与により骨折のリスクを増加させる可能性を論じた.そのエビデンスとしては,①ランダム化治療中止試験(FLEX study<sup>16</sup>),②Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Studyの2nd 2 year extension study<sup>13</sup>)という2つのランダム化比較試験に由来するデータ,③4報の症例集積研究<sup>3,5,15,25</sup>,1報の症例報告<sup>26</sup>)があり,基礎理論的にはfrozen bone, microdamageの可能性が指摘されている.すなわち,病態生理・臨床薬理的な理論面から,臨床的な疫学研究や実際の症例まで,副作用に関するエビデンスのインテグリティがあり,軽視すべき問題ではない.①の解釈には先述のごとき一定の留保がつくものの,alendronateに関連して③に示された症例にみられるような特殊な骨折が存在することを考えると,alendronateが長期投与により骨折のリスクを増加させる可能性を十分に認識した上で,alendronateを投与せねばならない.すなわち,alendronateを5年を超えて投与することは,差し控えるべきである.これはビスフォスフォネート製剤が骨格に高い親和性を持ち,製剤により末梢血中の半減期はさまざまであっても,骨格における半減期は年余に及ぶことから,alendronateだけを長期投与を差し控えればよいのではなく,いずれのビスフォスフォネート製剤であっても長期投与には慎重であるべき知見であるといえよう.

近年,ビスフォスフォネート製剤による顎骨壊死(BRONJ)<sup>27</sup>)が報告されているが,骨粗しょう症やPaget病などに対する低用量ビスフォスフォネートでの害発生必要数(numbers-needed to harm: NNH)は6万から20万ほどとされており<sup>28</sup>),決して高い発生率ではない.しかし,本症は難治性であることが問題となっており<sup>29,30</sup>),これは未骨折の骨粗しょう症患者での骨折予防目的でのビスフォスフォネート製剤の使用をためらわせるに十分である.すなわち,いまだ障害の生じていない

人に対し,予防目的で医薬品を投与するからには,重篤な副作用が6万から20万例に1例も出現するようでは困るのである.BRONJは医学史的には,1800年代にマッチ工場の労働者にみられた“phossy jaw”という職業病(黄燐中毒)ときわめて類似しているといわれている<sup>31</sup>).すなわち,骨に親和性の高い薬では,本稿で指摘したような骨折や顎骨壊死が毒性として現れる可能性を考え,疫学的調査を行わなければならないのである.

本稿で指摘したビスフォスフォネート製剤の長期投与による骨折リスクの増加(ただし,いまだリスクの定量化はできない)と,BRONJという重篤な副作用の発生を考えると,未骨折の骨粗しょう症患者での骨折予防目的でのビスフォスフォネート製剤の5年を超える投与は,差し控えるべきであろう.ビスフォスフォネート系製剤は,わが国では2001年と2002年に経口製剤が販売され,整形外科・一般内科を中心に骨粗鬆症の治療において急激な勢いで普及していった.すなわち,経口製剤の市販開始後7年目を迎えたことを考えると,本稿で指摘したビスフォスフォネート製剤の長期投与による骨折リスクの増加の問題は,わが国にとってきわめて重要であるといえる.

#### 文 献

- 1) 森 論史. 骨微細構造とビスフォスフォネート. *The Bone*. 2007; 21(5): 563-7.
- 2) 伊東昌子. 骨質とビスフォスフォネート. In: 松本俊夫, 監修. 水沼英樹, 萩野 浩, 編. *ファーマナビゲーター・ビスフォスフォネート編*. 東京: メディカルレビュー社; 2005.p.132-7.
- 3) Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *NEJM*. 2008; 358(12): 1304-6. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/12/1304.pdf>
- 4) Burr DB. Bone quality: understanding what matters. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004; 4(2): 184-6. Available from: <http://www.ismni.org/jmni/pdf/16/17BURR.pdf>

- 5) Cheung RK , Leung KK , Lee KC , Chow TC . Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate . *Hong Kong Med J* . 2007 ; 13 : 485-9 . Available from : [http://www.hkmj.org/article\\_pdfs/hkm0712p485.pdf](http://www.hkmj.org/article_pdfs/hkm0712p485.pdf)
- 6) 齊藤 充 . 骨ミネラルとコラーゲン架橋に及ぼす効果 . *The Bone* . 2007 ; 21(5) : 569-72 .
- 7) 中村利孝 , 監訳 . 骨粗鬆症 診断・予防・治療ガイド . 東京 : メディカル・サイエンス・インターナショナル ; 2007 . [ 原本 : Bartl R , Frisch B . *Osteoporosis : diagnosis, prevention, therapy : a practical guide for all physicians-from pediatrics to geriatrics* . Berlin : Springer-Verlag ; 2004 . ]
- 8) Ravn P , Bidstrup M , Wasnich RD , Davis JW , McClung MR , Balske A , Coupland C , Sahota O , Kaur A , Daley M , Cizza G , for the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group . Alendronate and Estrogen - Progestin in the Long-Term Prevention of Bone Loss: Four-Year Results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study: A Randomized, Controlled Trial . *Ann Intern Med* . 1999 ; 131( 12 ) : 935-42 . Available from : <http://www.annals.org/cgi/reprint/131/12/935.pdf>
- 9) Bone HG , Hosking D , Devogelaer JP , Tucci JR , Emkey RD , Tonino RP , Rodriguez-Portales JA , Downs RW , Gupta J , Santora AC , Liberman UA , for the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group . Ten years 'experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women . *NEJM* . 2004 ; 350( 12 ) : 1189-99 . Available from : <http://content.nejm.org/cgi/reprint/350/12/1189.pdf>
- 10) Meunier PJ , Delmas PD , Eastell R , McClung MR , Papapoulos S , Rizzoli R , Seeman E , Wasnich RD . Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women : clinical guidelines. International Committee for Osteoporosis Clinical Guidelines . *Clin Ther* . 1999 ; 21(6) : 1025-44 .
- 11) Black DM , Thompson DE , Bauer DC , Ensrud K , Musliner T , Hochberg MC , Nevitt MC , Suryawanshi S , Cummings SR for FIT Research Group . Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial . *J Clin Endocrinol Metab* . 2000 ; 85( 11 ) : 4118-24 . Available from : <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/85/11/4118>
- 12) Lin JH . Bisphosphonates : a review of their pharmacokinetic properties . *Bone* . 1996 ; 18( 2 ) : 75-85 .
- 13) Tonino RP , Meunier PJ , Emkey R , Rodriguez-Portales JA , Menkes CJ , Wasnich RD , Bone HG , Santora AC , Wu M , Desai R , Ross PD , for the Phase iii Osteoporosis Treatment Study Group . Skeletal benefits of alendronate : 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women . *J Clin Endocrinol Metab* . 2000 ; 85( 9 ) : 3109-15 . Available from : <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/85/9/3109>
- 14) Ott SM . Fractures after long-term alendronate therapy . *J Clin Endocrinol Metab* . 2001 ; 86( 4 ) : 1835-6 . Available from : <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/86/4/1835>
- 15) Odvina CV , Zerwekh JE , Rao DS , Maalouf N , Gottschalk FA , Pak CY . Severely suppressed bone turnover : a potential complication of alendronate therapy . *J Clin Endocrinol Metab* . 2005 ; 90( 3 ) : 1294-301 . Available from : <http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/90/3/1294>
- 16) Black DM , Schwartz AV , Ensrud KE , Cauley JA , Levis S , Quandt SA , Satterfield S , Wallace RB , Bauer DC , Palermo L , Wehren LE , Lombardi A , Santora AC , Cummings SR ; FLEX Research Group . Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension ( FLEX ): a randomized trial . *JAMA* . 2006 ; 296( 24 ) : 2927-38 . Available from : <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/296/24/2927>
- 17) Cummings SR , Black DM , Thompson DE , Applegate WB , Barrett-Connor E , Musliner TA , Palermo L , Prineas R , Rubin SM , Scott JC , Vogt T , Wallace R , Yates AJ , LaCroix AZ . Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial . *JAMA* . 1998 ; 280( 24 ) : 2077-82 . Available from : <http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/280/24/2077>
- 18) Schoenau E . From mechanostat theory to development of the " Functional Muscle-Bone-Unit " .

- J Musculoskelet Neuronal Interact* . 2005 ; 5(3): 232-8 . Available from : <http://www.ismni.org/jmni/pdf/21/07SCHOENAU.pdf>
- 19) Karlsson MK . Physical activity, skeletal health and fractures in a long term perspective . *J Musculoskelet Neuronal Interact* . 2004 ; 4(1): 12-21 . Available from : <http://www.ismni.org/jmni/pdf/15/03KARLSSON.pdf>
- 20) Karlsson MK . Does exercise reduce the burden of fractures? . *Acta Orthopaedica* . 2002 ; 73(6): 691-705 . Available from : <http://www.informaworld.com/smpp/content?content=10.1080/000164702321039705>
- 21) Kanis JA , Johnell O , Oden A , Johansson H , McCloskey E . FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK . *Osteoporos Int* . 2008 ; 19(4): 385-97 . Available from : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2267485&blobtype=pdf>
- 22) Fujiwara S , Nakamura T , Orimo H , Hosoi T , Gorai I , Oden A , Johansson H , Kanis JA . *Osteoporos Int* . 2008 ; 19(4): 429-35 . Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) . Available from : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=2267486&blobtype=pdf>
- 23) 岩本 潤 . 閉経後骨粗鬆症における脊椎骨折防止 . *The Bone* . 2007 ; 21(5): 573-80 .
- 24) Ensrud KE , Barrett-Connor EL , Schwartz A , Santora AC , Bauer DC , Suryawanshi S , Feldstein A , Haskell WL , Hochberg MC , Torner JC , Lombardi A , Black DM for FLEX Research Group . Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD : results from the Fracture Intervention Trial long-term extension . *J Bone Miner Res* . 2004 ; 19(8): 1259-69 . Available from : <http://www.jbmr.org/doi/pdf/10.1359/JBMR.040326>
- 25) Goh SK , Yang KY , Koh JSB , Wong MK , Chua SY , Chua DTC , Howe TS . Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution . *J Bone Joint Surg Br* . 2007 ; 89-B(3): 349-53 .
- 26) Imai K , Yamamoto S , Anamizu Y , Horiuchi T . Pelvic insufficiency fracture associated with severe suppression of bone turnover by alendronate therapy . *J Bone Miner Metab* . 2007 ; 25(5): 333-6 .
- 27) 斉尾武郎 . 危ない！骨しょう症患者の外科処置に注意 ビスフォスフォネート系薬剤と顎骨壊死 第2回 医師としてビスフォスフォネート系薬剤による顎骨壊死をどう捉えるか . *日本歯科評論* . 2008 ; 68(5): 149-53 .
- 28) Bolland M , Hay D , Grey A , Reid I , Cundy T . Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates putting the risk in perspective . *N Z Med J* . 2006 ; 119(1246): U2339 . Available from : <http://www.nzma.org.nz/journal/119-1246/2339/content.pdf>
- 29) Landis BN , Richter M , Dojcinovic I , Hugentobler M . Osteonecrosis of the jaw after treatment with bisphosphonates: is irreversible, so the focus must be on prevention . *BMJ* . 2006 ; 333: 982-3 . Available from : <http://www.bmj.com/cgi/content/full/333/7576/982>
- 30) 日本口腔外科学会 , 監修 . ビスホスホネート薬剤製造販売関連企業 . ビスホスホネート薬剤と顎骨壊死: 理解を深めていただくために 2008年 Available from : [http://www.jsoms.or.jp/pdf2/bone\\_bisphos.pdf](http://www.jsoms.or.jp/pdf2/bone_bisphos.pdf)
- 31) Donoghue AM . Bisphosphonates and osteonecrosis: analogy to phossy jaw . *MJA* . 2005 ; 183(3): 163-4 . Available from : [http://www.mja.com.au/public/issues/183\\_03\\_010805/letters\\_010805\\_fm.pdf](http://www.mja.com.au/public/issues/183_03_010805/letters_010805_fm.pdf)

\* \* \*