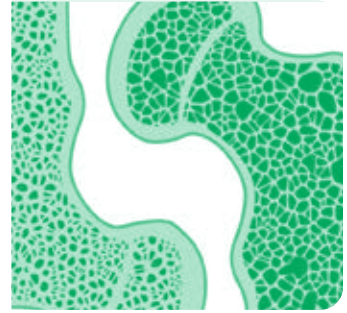




骨質疏鬆治療新知

賴芳宇¹ 楊偉銘² 呂佳蓁³



前言

骨質疏鬆是一種因骨量(bone mass)和骨密度(bone marrow density, BMD)減少使骨頭微小結構破壞，進一步造成骨骼強度降低、骨折風險增加的疾病。骨質疏鬆最大風險是跌倒後易骨折。因此，預防和治療骨質疏鬆是高齡化社會的重要課題。

病因

骨量減少可能因骨再吸收(bone resorption)增強、骨頭生成(bone formation)減少或兩種原因併存而引起。多數停經女性因老化和缺乏雌激素使骨再吸收作用增強造成骨質疏鬆，少數停經女性、男性和停經前女性骨量減少需考慮是否有次發性骨質疏鬆相關因素(表一)。

臨床表現

- 1 二林基督教醫院家庭醫學科住院醫師
- 2 二林基督教醫院骨科主任
- 3 二林基督教醫院家庭醫學科主任

關鍵詞：osteoporosis, bone marrow density (BMD), dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), antiresorptives, anabolic

通訊作者：賴芳宇

骨質疏鬆初期無明顯症狀，通常是骨折後引發疼痛或活動受限。骨質疏鬆相關骨折好發位置包括脊椎、髖部、手腕、肱骨和骨盆。理學檢查可協助評估病人是否有潛在性脊椎壓迫性骨折，例如受檢者目前身高比年輕時下降超過3公分、站立時頭枕部與牆壁水平間距(wall-occiput distance, WOD)超過3公分或側面肋骨最下緣與骨盆上緣垂直間距(rib-pelvis distance, RPD)小於2公分^[2]。然而上述理學檢查僅用於協助篩檢脊椎壓迫性骨折，確診骨質疏鬆仍須仰賴中軸型雙能量X光吸收儀(dual-energy x-ray absorptiometry, DXA)。

骨密度篩檢

篩檢骨質疏鬆應分析病人相關風險因子，中華民國骨質疏鬆學會參考國際骨質疏鬆症基金會(International Osteoporosis Foundation, IOF)「一分鐘骨質疏鬆風險評估表(one minute osteoporosis risk test)」後編譯中文版問卷(表二)，有任一項問題答「是」，表示患有骨質疏鬆風險可能增高，宜進一步評估。



表一 次發性骨質疏鬆相關原因

內分泌疾病	腸胃道疾病
肢端肥大症(acromegaly)	酒精性肝病(alcohol-related liver disease)
愛迪生氏症之腎上腺萎縮(adrenal atrophy in Addison disease)	乳糜瀉(ceeliac disease)
庫欣氏症(Cushing syndrome)	慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis)
飲食障礙(eating disorders)	慢性膽汁鬱積(chronic cholestatic diseases)
子宮內膜異位(endometriosis)	胃切除術後(gastrectomy)
性腺功能不足/低下(primary or secondary gonadal insufficiency/ hypogonadism)	發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)
副甲狀腺功能亢進(hyperparathyroidism)	空腸迴腸繞道術後(jejunoileal bypass)
高泌乳激素血症(hyperprolactinemia)	吸收不良症候群(malabsorption syndrome)
甲狀腺功能亢進(hyperthyroidism)	胰臟功能低下(pancreatic insufficiency)
第一型糖尿病(type 1 diabetes mellitus)	接受靜脈營養(parenteral nutrition)
營養失調症(nutritional disorder)	原發性膽汁硬化(primary biliary cirrhosis)
分泌副甲狀腺荷爾蒙相關勝肽之腫瘤(tumor secretion of parathyroid hormone-related peptide)	嚴重肝病(severe liver disease)
藥物	遺傳性疾病
鋁(aluminum)	低磷酸脂酶症(hypophosphatasia)
抗凝血劑(anticoagulants)	成骨不全症(osteogenesis imperfecta)
抗癲癇劑(anticonvulsants)	
吸菸(cigarette smoking)	器官移植
細胞毒素藥物(cytotoxic drugs)	骨髓
酒精過量(excessive alcohol)	心
皮質類固醇(glucocorticoids)和促腎上腺皮質激素(adrenocorticotropin)	腎
性腺激素釋放素促進劑(gonadotropin-releasing hormone agonists)	肝
肝素(heparin)	肺
鋰鹽(lithium)	
Tamoxifen用於停經前病人	其他
β-胡蘿蔔素(beta carotene)	僵直性脊椎炎(ankylosing spondylosis)
	慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease)
	先天性紫質症(congenital porphyria)
	水皰症(epidermolysis bullosa)
	原發性高鈣尿症(idiopathic hypercalciuria)
	原發性脊椎側彎(idiopathic scoliosis)
	多發性硬化症(multiple sclerosis)
	風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)
骨髓相關疾病	
類澱粉沉積症(amyloidosis)	
血鐵沉積症(hemochromatosis)	
血友病(hemophilia)	
白血病(leukemia)	
淋巴瘤(lymphoma)	
肥大細胞增生症(mastocytosis)	
多發性骨髓瘤(multiple myeloma)	
惡性貧血(pernicious anemia)	
類肉瘤病(sarcoidosis)	
鐮刀型貧血(sickle cell anemia)	
地中海型貧血(thalassemia)	

資料來源：參考資料1



表二 一分鐘骨質疏鬆風險評估表

家族史	父母曾被診斷骨質疏鬆或曾在輕微跌倒後骨折？
	父母中一人有駝背狀況？
個人因素	實際年齡超過40歲？
	成年後是否曾經因為摔倒而造成骨折？
	是否經常摔倒(去年超過一次)，或者因為身體較虛弱而擔心摔倒？
	您四十歲後的身高是否減少超過3公分以上？
	是否體重過輕？(身體質量指數少於19)
	是否曾服用類固醇藥片連續超過3個月？
	是否患有類風濕性關節炎？
	是否被診斷出有甲狀腺或是副甲狀腺過高的狀況？
女性	您是否在45歲或以前便已停經？
	除了懷孕、更年期或切除子宮後，您是否曾停經超過12個月？
	您是否在五十歲前切除卵巢又沒有服用荷爾蒙補充劑？
男性	是否曾經因雄性激素過低而出現陽萎、失去性慾的症狀？
生活型態	您是否每天飲用超過相當於2單位份量的酒？(註一)
	有長期吸菸習慣，或曾經吸菸？
	每天運動量少於30分鐘？(包含做家事、走路、跑步等)
	您是否避免食用乳製品又沒有服用鈣片？
	您每天從事戶外活動時間是否少於10分鐘，又沒有服用維他命D補充劑？

資料來源：參考資料3

註一：2單位份量——約為20公克的酒精，相當於500ml啤酒(酒精濃度4%)；160ml紅酒(酒精濃度12.5%)；50ml烈酒(酒精濃度40%)

中華民國骨質疏鬆學會於「2015台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引」^[4]建議台灣骨密度篩檢族群如下：65歲以上女性或70歲以上男性、65歲以下具有危險因子的停經女性、即將停經且有臨床骨折高風險因子(例如體重過輕、非衝擊性骨折病史、服用可能引起骨折高風險藥物)的女性、50-70歲具有骨折高風險因子的男性、已有脆弱性骨折的病人、患有可能導致低骨量或骨量流失相關疾病的病人、使用可能導致低骨量或骨量流失相關

藥物的病人、有骨密度流失證據而可能需接受治療者。

診斷

病人有脆弱性骨折(fragility fracture，又稱骨鬆性骨折)--從站立或低於站立高度跌倒引發除臉骨、顱骨、指骨、趾骨四處以外骨折(但不含高強度撞擊之創傷或重複活動引發的壓力性骨折)-即可視為骨質疏鬆。由DXA測量BMD



是診斷骨質疏鬆標準檢查，使用DXA宜同時檢測後前位第一至第四節腰椎和全髖骨(或股骨頸)BMD。由DXA所測得BMD須和美國The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)所參考的20-29歲白人女性資料比較並得出T值。依照世界衛生組織診斷標準，停經女性和50歲以上男性腰椎和全髖骨(或股骨頸)最小T值和NHANES參考族群比較，下降程度大於2.5個標準差稱為骨質疏鬆^[5](表三)。停經前女性骨密度與骨折風險的關聯和停經女性不同，宜將DXA所測得骨密度和同年齡同種族參考

族群比較得出Z值(Z-score)，最小Z值等於或低於2個標準差稱為「低於同齡預測值」。

骨密度流失大於30%才能在傳統X光上清楚顯示。若胸腰椎側面X光已顯示任一節脊椎椎體高度變形超過20%，即使BMD最小T值高於2.5個標準差，仍視為骨質疏鬆。定量超音波骨密度檢查儀(quantitative ultrasound, QUS)或周邊骨密度測定儀檢查得出之BMD和DXA檢查結果關聯性不強，只可作為篩檢，不建議用於診斷或追蹤治療成效。

表三 世界衛生組織診斷骨質疏鬆和低骨量診斷準則

分類	骨密度(BMD)
正常	以DXA測得BMD和NHANES所參考族群(20-29歲白人女性)比較，差距在一個標準差內(T-score \geq -1.0 SD)
低骨量(low bone mass, 又稱骨質缺乏osteopenia)	以DXA測得BMD和NHANES所參考族群(20-29歲白人女性)比較，差距在一個標準差內，下降程度介於1-2.5個標準差內(-2.5 SD < T-score < -1.0 SD)
骨質疏鬆	以DXA測得BMD和NHANES所參考族群(20-29歲白人女性)比較，差距在一個標準差內，下降程度超過2.5個標準差(T-score \leq -2.5 SD)
嚴重骨質疏鬆	以DXA測得BMD和NHANES所參考族群(20-29歲白人女性)比較，差距在一個標準差內，下降程度超過2.5個標準差(T-score \leq -2.5 SD)，且已有一處以上骨鬆性骨折

SD: standard deviation

資料來源：參考資料6

表四 骨質疏鬆相關實驗室檢查

血液常規
生化檢驗(包含血鈣、磷、肝功能、腎功能、鹼性磷酸酶)
25-羥基維生素D(25-hydroxyvitamin D, 25[OH]D)
血液總蛋白質、白蛋白
(男性和停經前女性)24小時尿鈣排出量
(男性)睪固酮(testosterone)
(停經前女性)促甲狀腺激素(Thyroid-stimulating hormone, TSH)



相關臨床檢查

診斷骨質疏鬆後，宜考量是否為其他疾病相關之續發性骨質疏鬆，因此建議臨床醫師完成相關實驗室檢查(表四)。

綜合病史詢問、理學檢查和DXA檢查結果，利用「世界衛生組織骨折風險評估工具(Fracture Risk Assessment Tool, FRAX)(<https://www.shef.ac.uk/FRAX>)」可估算病人10年內髖骨骨折和主要骨鬆性骨折(major osteoporosis fracture，含脊椎、髖骨、肱骨和前臂四處骨折)風險，若病人10年內髖骨骨折風險超過3%或主要骨鬆性骨折風險超過20%即屬於骨折高風險族群。

治療

(一)正確生活習慣

所有民眾都應建立正確生活習慣以減少骨流失，包含攝取足量鈣和維他命D、運動及戒菸。

1. 攝取足量鈣和維他命D

每天建議鈣攝取量(含飲食和補充品)依性別和年紀略有不同：美國國家骨質疏鬆症基金會(National Osteoporosis Foundation, NOF)和美國國家醫學院(Institute of Medicine, IOM)建議50-70歲男性每天攝取1,000mg，50歲以上女性和71歲以上男性每天攝取1,200mg。另外，NOF建議50歲以上成人每天攝取維他命D 800-1,000個國際單位(international unit,

IU)，IOM則建議70歲以內的成人每天攝取600IU，71歲以上每天攝取800IU^[7-8]。

2. 運動

規律進行負重運動和肌力訓練可降低跌倒和骨折風險^[9-11]，且能增加骨密度，因此NOF建議所有民眾選擇適當運動並長期維持運動習慣。至於骨質疏鬆病人在開始一項新的劇烈運動之前，建議先經由臨床醫師評估^[7]。

3. 戒菸

吸菸會加速骨流失且對整體健康有害^[12-14]，因此NOF強烈建議所有民眾戒菸^[7]。

(二)藥物治療

停經女性和50歲以上男性併有下列任一條件建議使用抗骨質疏鬆藥物治療：髖骨或脊椎骨折病史、DXA診斷骨質疏鬆且已排除可能引起骨質疏鬆的相關疾病、DXA診斷骨質缺乏且以FRAX估算10年內髖骨骨折風險超過3%或主要骨鬆性骨折風險超過20%^[7]。目前抗骨質疏鬆藥物用於停經前女性的資料匱乏，故在這類族群，藥物只用於已有骨鬆性骨折或已知引起骨質疏鬆強烈相關疾病正在進展且持續造成骨流失等情況。

抗骨質疏鬆藥物分為抗骨再吸收藥物(antiresorptives)、促骨生成藥物(anabolic therapy)和混和作用藥物。目前並無大型高品質兩兩藥物研究證實某一種抗骨質疏鬆藥物效果較其他藥物佳，選擇藥物時宜考量效力、安全性、價錢及是否適用於病人；而最佳療程仍有賴進一步研



表五 國內用於治療骨質疏鬆藥物

藥物分類	治療停經女性骨鬆	治療男性骨鬆	使用方式	治療劑量
雙磷酸鹽類(Bisphosphonate)				
Alendronate sodium 70mg + colecalciferol 2,800IU (Fosamax-Plus®)	○	○	口服(早餐前配合適量開水服用，避免於服用後30分鐘內臥床)	每週alendronate 70mg
Zoledronic acid (Aclasta®)	○	○	靜脈注射	每年單次靜脈輸注5mg，輸注時間不得少於15分鐘
Ibandronic acid (Ibandronate Injection “Tai Yu”)	○	×	靜脈注射	每3個月單次靜脈輸注3mg
選擇性雌激素接受器調節劑(SERM)				
Raloxifene Tab. 60mg (Evista®)	○	×	口服	每天60mg
荷爾蒙療法(hormone therapy)				
雌激素(註二)	○	×	口服	約相當於每天口服 conjugated estrogen 0.625mg之劑量
RANKL抑制劑				
Denosumab 60mg/ml/ syring (Prolia®)	○	○	皮下注射	每半年單次注射60mg
副甲狀腺素PTH 1-34				
Teriparatide 750mcg/3ml/ vial. (Forteo®)	○	○	皮下注射	每天單次注射20mcg，不應超過2年
混合作用藥物				
Strontium ranelate Granules 2g/sachet (Protos®)	○	○	口服(加入至少30 ml的水中形成懸液劑後於睡前使用，最好於餐後至少2小時後服用)	每天2g

(註二)未切除子宮的女性病人使用雌激素治療骨質疏鬆須併用黃體素。

究，建議定期參考中華民國骨質疏鬆學會資訊。以下分別介紹現有抗骨質疏鬆藥物及其他療法(表五-七)：

1. 抗骨再吸收藥物

(1) 雙磷酸鹽類(bisphosphonates)

雙磷酸鹽類抑制蝕骨細胞活性以降

低骨代謝率和減少骨重塑作用，可降低骨鬆性骨折風險^[15-16]，含口服和靜脈注射兩種劑型。目前口服劑型有alendronate、risedronate和ibandronate，後兩種藥物國內無，故針對國內需口服雙磷酸鹽類抗骨質疏鬆藥物的停經女性和男性可使用



表六 抗骨質疏鬆藥物副作用、警語和禁忌症

藥物分類	副作用、警語和禁忌症
雙磷酸鹽類 (Bisphosphonate)	副作用：口服雙磷酸鹽類可能引起上胃腸道黏膜刺激(食道炎、食道潰瘍、食道糜爛、胃炎)、消化不良、脹氣和嘔吐。雙磷酸鹽類其他副作用包含蕁麻疹、血管性水腫、肌肉骨骼痠痛、肌肉痙攣、類流感症狀、心房顫動和低血鈣等等。 警語：曾有顎骨壞死、非典型股骨轉子下與骨幹骨折案例。 禁忌症： creatinine 廓清率< 35 ml/min、低血鈣、懷孕、對雙磷酸鹽類過敏者。另外，口服雙磷酸鹽類也不可用於食道功能或構造異常可能延遲胃排空、無法維持坐姿或站姿至少30分鐘者。
選擇性雌激素接受器調節劑(SERM) ：raloxifene	副作用：包含熱潮紅、噁心、嘔吐、頭暈、頭痛、類感冒症狀、周邊水腫、關節疼痛、腿部痙攣、靜脈曲張和陰道出血等等。 警語：可能增加靜脈栓、冠狀動脈疾病和中風相關死亡風險。於肝功能不佳者須謹慎使用。 禁忌症：現有靜脈栓塞或有靜脈栓塞病史(包含深層靜脈栓塞、肺栓塞和視網膜靜脈栓塞)、懷孕或即將懷孕、哺乳、對raloxifene過敏者。
荷爾蒙療法 (hormone therapy) ：雌激素(單獨使用或和黃體素併用)	雌激素副作用：包含胃腸道不適、乳房脹痛、子宮內膜增生、中風和靜脈栓塞等等。 警語：未切除子宮的女性使用雌激素須併用黃體素。下列患者應謹慎使用雌激素：肝功能不佳、有子宮肌瘤、目前或曾有心或腎疾患、癲癇病人、糖尿病病人。另外，使用雌激素可能促進子宮內膜增生，增加子宮內膜癌發生率。 禁忌症：已知或懷疑現有或曾有乳癌病史、患有與雌激素相關之惡性腫瘤、現有或曾罹患靜脈栓塞或動脈栓塞、懷孕、肝功能不佳、對本品任何成份過敏者。
RANKL抑制劑 ：denosumab	副作用：包含暈眩、胃腸道不適(包含腹痛、胃食道逆流和脹氣)、周邊水腫、心絞痛、心房顫動、低血鈣、皮膚過敏、高膽固醇、肌肉骨骼痠痛和感染(包含上呼吸道感染、咽炎、肺炎、膀胱炎和帶狀皰疹)等等。 警語：曾有顎骨壞死、嚴重感染、非典型股骨轉子下與骨幹骨折案例。 禁忌症：低血鈣、懷孕、對denosumab過敏者。
副甲狀腺素PTH 1-34 ：teriparatide	副作用：包含高血鈣、高血壓、心絞痛、胃腸道不適(包含噁心、嘔吐、消化不良和腹瀉)、關節痛、腿部痙攣、暈眩、頭痛、鼻炎、咽炎、肺炎和皮膚過敏等等。 警語：於老鼠實驗發現長期持續使用PTH會增加骨肉瘤發生率。使用teriparatide後可能有短暫姿勢性低血壓。尿路結石病人須謹慎使用。目前有關懷孕、哺乳、肝功能不佳、腎功能不佳者使用teriparatide研究不足。 禁忌症：有罹患骨肉瘤風險(未知原因的鹼性磷酸酶升高、骨頭柏哲德氏症(Paget's Disease)、曾接受骨頭放射線治療、骨癌或其他癌症併有骨轉移、兒童或年輕成人骨生長板未癒合)、高血鈣、對teriparatide過敏者。
混合作用藥物： strontium ranelate	副作用：包含胃腸道不適、皮膚過敏、濕疹、頭痛和意識障礙等等。 警語：曾有危及生命的皮膚反應案例--史蒂文強生症後群(Steven-Johnson syndrome)、毒性表皮壞死症(toxic epidermis necrolysis)、嗜伊紅血球增多性藥疹與全身症狀(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)。在第三期安慰劑對照性臨床試驗中，strontium ranelate治療組靜脈栓塞年發生率增加，原因未知。尚無懷孕婦女使用strontium ranelate的資料，於動物實驗顯示，對子代骨骼有可逆性影響，不建議用於懷孕者。上市藥品Protos®除了strontium ranelate外，含有阿斯巴甜賦形劑，苯酮尿症患者不宜使用。 禁忌症： creatinine 廓清率< 30 ml/min、現有或曾有靜脈栓塞病史、術後和長期臥床等暫時性或永久性無法自由行動者、現有或曾有缺血性心臟病病史或周邊動脈血管疾病或腦血管疾病、控制不佳的高血壓病人、懷孕、哺乳、對strontium ranelate過敏者。



表七 國內抗骨質疏鬆藥物相關健保規範

抗骨質疏鬆藥物	骨質疏鬆症治療使用規定
Alendronate sodium 70mg + colecalciferol 2,800IU (Fosamax-Plus®)、Ibandronic acid (Ibandronate Injection “Tai Yu”) 3mg/3ml/vial、Zoledronic acid 5mg/100ml/btl. (Aclasta®)、Raloxifene Tab. 60mg (Evista®)、Denosumab 60mg/ml/syring (Prolia®)	限用於停經後婦女(alendronate、zoledronate和denosumab亦可用於男性)因骨質疏鬆症(經DXA檢測BMD之T score \leq -2.5 SD)引起脊椎或髖部骨折，或因骨質缺乏(經DXA檢測 BMD之-2.5 SD < T score < -1.0 SD) 引起脊椎或髖部骨折2處或2次(含)以上之骨折。 治療期間一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。 使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病人之血清creatinine濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。
Conjugated estrogen Tab. 0.625mg (Estromon)	與停經有關之骨質疏鬆症。
Teriparatide 750mcg/3ml/vial. (Forteo®)	使用對象：停經後婦女、原發性或次發於性腺功能低下症造成骨質疏鬆之男性。 須符合下列條件：(1)骨質疏鬆程度經DXA檢測BMD之T score \leq -3.0 SD，且引起脊椎或髖部2處(含)以上之骨折。(2)無法耐受抗骨質吸收劑副作用或在持續配合使用抗骨質吸收劑至少持續12個月後仍發生至少1處新骨折之病人。 使用不得超過18支，並於2年內使用完畢。治療期間不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。
Strontium ranelate Granules 2g/sachet (Protos®)	目前尚未納入健保給付範圍，待衛福部核准中。

alendronate。口服雙磷酸鹽類宜配合180-240毫升開水服用並避免於服藥後半小時內臥床。靜脈注射劑型有zoledronic acid和ibandronate。Zoledronic acid每年施打一次，ibandronate每三個月施打一次，適合無法使用口服藥物的病人。少數使用雙磷酸鹽類的病人有顎骨壞死(osteonecrosis of jaw, ONJ)，但無明顯證據證明兩者因果關係，可能相關危險因子包含接受侵入性牙科處置、癌症、接受其他藥物治療(化學治療、類固醇、血管新生抑制劑)、口腔衛生差、合併其他疾病(牙周病或其他牙齒疾病、貧血、凝血功能異常、感染)等等；另有少數使用雙磷酸鹽類病人有非典型股骨轉子下(subtrochanteric)或

股骨骨幹骨折，但無明顯證據證明兩者因果關係，此類骨折可能於低強度創傷或無創傷時發生。部分使用口服雙磷酸鹽類病人有胃腸道不適，可能和未按正確方式服用有關或病人原本即有胃腸道症狀而較敏感^[17-18]。雙磷酸鹽類其他副作用包含皮膚過敏、肌肉痙攣、類流感症狀(靜脈注射劑型相關)和低血鈣等等。

(2) 選擇性雌激素接受器調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)

停經女性每日口服raloxifene 60mg可降低脊椎骨鬆性骨折發生率^[19]。但因raloxifene無法顯著降低髖骨骨鬆性骨折風險^[20]，且用於某些高危險族群可能增加靜脈栓塞和中風相關死亡風險，建議保留



給不適用雙磷酸鹽類的女性骨質疏鬆病人。Bazedoxifene和raloxifene在預防及治療停經女性骨質疏鬆的效果相近，目前美國已有bazedoxifene和estrogen合併藥物用於預防骨質疏鬆。

(3) RANKL抑制劑

Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand(RANKL)結合其受器RANK後會促進蝕骨細胞作用。Denosumab是和RANKL結合後可抑制RANKL作用的人造單株抗體，每半年皮下注射一次可減少脊椎和非脊椎骨鬆性骨折發生率^[21-22]。副作用包含暈眩、胃腸道不適、周邊水腫、肌肉骨骼痠痛及可能增加感染風險等等。

2. 促骨生成藥物(anabolic agents)：副甲狀腺素(parathyroid hormone, PTH)

Teriparatide是人類基因重組片段的PTH(amino-terminal fragment 1-34)，可促進骨生成和礦化^[23]。停經後的骨質疏鬆女性每天皮下注射20mg可降低脊椎和非脊椎骨折風險^[24-25]。副作用包含噁心、暈眩、頭痛和高血鈣等等。在老鼠實驗發現長期使用PTH會增加骨肉瘤發生率^[26]，雖然teriparatide用於人類尚未證實和骨肉瘤直接相關，使用仍不應超過兩年^[27]。

3. 混合作用藥物：strontium ranelate

Strontium ranelate由兩個銦原子和有機酸(ranelic acid)組成，能抑制骨再吸收作用，且使用strontium ranelate的停經併骨質疏鬆女性，其骨生成和骨再吸收代謝指標皆有變化，推測strontium ranelate亦

可促進骨生成作用^[28]。於每天睡前口服2g strontium ranelate能降低脊椎和髖骨骨折風險；但此藥物目前尚未納入健保給付範圍，待衛福部核准中。副作用包含胃腸道不適、皮膚過敏和頭痛等等。

4. 其他

(1) 荷爾蒙療法(hormone therapy)：單獨使用雌激素或和黃體素併用

單獨使用雌激素或和黃體素併用雖能降低脊椎和髖骨骨折風險，但可能促進子宮內膜增生(雌激素相關)，增加中風、靜脈栓塞、乳癌和冠狀動脈疾病(雌激素和黃體素併用)風險，適用於無法忍受其他抗骨質疏鬆藥物副作用且持續有停經症候群的骨質疏鬆女性。

(2) 抑鈣素(calcitonin)

抑鈣素可直接抑制蝕骨細胞活性。台灣原有抑鈣素鼻噴劑型用於治療骨質疏鬆，但其「增加BMD」和「降低骨折發生率」較雙磷酸鹽類和PTH效果差，且長期使用可能增加癌症風險，台灣已於2013年刪除該藥品「停經引起之骨質疏鬆」適應症。

(3) 新興藥物

目前有多種實驗中的抗骨再吸收藥物，如sclerostin抑制劑、integrin拮抗劑、cathepsin K抑制劑等等。

追蹤

目前對於如何追蹤抗骨質藥物成效尚無定論，且藥物需使用一年以上才有較



顯著減少骨折風險效果，可於療程開始兩年後，以DXA追蹤脊椎和髕骨BMD。若於治療期間追蹤BMD上升超過最小顯著差異值(least significant change, LSC)--約為使用同一DXA儀器測量髕骨BMD增加3-6%或腰椎BMD增加2-4%以上--可視為顯著變化^[3,7]。LSC可能受儀器、受試族群、測量部位、施測者技術和所使用數據之信賴區間影響^[7]，詳細計算方式可參考國際臨床骨質密度檢測學會(The International Society For Clinical Densitometry, ISCD)網站(<http://www.iscd.org>)。若病人因小腸切除、藥物順從性不佳或其他因素使用骨代謝轉換指標評估藥物療效，可在使用抗骨再吸收藥物前和使用後3-6個月測量骨代謝轉換指標，數值下降超過最小顯著差異值視為有效治療^[7]。惟須注意不同骨代謝轉換指標最小差異值不同，且此評估法不適用於使用含促骨生成效果之藥物治療的病人。

結論

骨質疏鬆病人因骨骼脆弱而使骨折風險增加，因初期無明顯症狀易被忽略，臨床醫師宜評估相關風險因子。建議所有骨質疏鬆病人建立正確生活習慣，包含攝取足量鈣和維他命D、運動及戒菸；選擇藥物需考量效力、安全性、價錢和是否適用於病人，開始療程兩年後可用DXA追蹤BMD變化以評估療效。

參考資料

1. Fitzpatrick LA: Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:453-68.
2. Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW: Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 2004; 292:2890-900.
3. 一分鐘骨質疏鬆風險評估表：Available at: <http://www.toa1997.org.tw>
4. 中華民國骨質疏鬆症學會：2015台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引。2015。
5. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr et al: Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1761-8.
6. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva, 2007.
7. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al: Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-81.
8. Institute of Medicine (US) Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB (Eds) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
9. Granacher U, Gollhofer A, Hortobágyi T, Kressig RW, Muehlbauer T: The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports Med* 2013;43:627-41.
10. Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, Herbert RD, Cumming RG, Close JC: Effective exercise for the prevention of falls: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:2234-43.
11. Choi M, Hector M: Effectiveness of intervention programs in preventing falls: a systematic review of recent 10 years and meta-analysis. *J*



- Am Med Dir Assoc 2012; 13:188.e13-21.
12. Ayo-Yusuf OA, Olutola BG: Epidemiological association between osteoporosis and combined smoking and use of snuff among South African women. *Niger J Clin Pract* 2014; 17:174-7.
 13. Benson BW, Shulman JD: Inclusion of tobacco exposure as a predictive factor for decreased bone mineral content. *Nicotine Tob Res* 2005; 7:719-24.
 14. Krall EA, Dawson-Hughes B: Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999;14:215-20.
 15. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, et al: Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24:209-17.
 16. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, et al: Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161:711-23.
 17. Miller PD, Woodson G, Licata AA, et al: Rechallenge of patients who had discontinued alendronate therapy because of upper gastrointestinal symptoms. *Clin Ther* 2000;22:1433-42.
 18. Cryer B, Bauer DC: Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc* 2002; 77:1031-43.
 19. Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD: Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:313-6.
 20. Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al: Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1514-24.
 21. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al: Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1727-36.
 22. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, et al: The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int* 2015; 26:2773-83.
 23. Rosen CJ: The cellular and clinical parameters of anabolic therapy for osteoporosis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2003; 13:25-38.
 24. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al: Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
 25. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al: Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:326-39.
 26. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al: Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30:312-21.
 27. Tashjian AH Jr, Chabner BA: Commentary on clinical safety of recombinant human parathyroid hormone 1-34 in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1151.
 28. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, et al: Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1358.