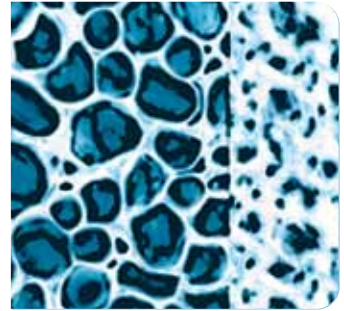




骨質疏鬆症之診斷與處置

陳衍政¹ 陳祈昌² 林竹君²



前言

隨著人類壽命的延長，骨質疏鬆症已是全球僅次於心血管疾病的第二大重要流行病。其後果是各部位發生之骨折，其中尤以脊椎體及髖骨骨折最為嚴重。在美國約有八百萬婦女和二百萬男性有骨質疏鬆的問題，三千四百萬人有骨質不足的情形，且約有一半白人女性終其一生會經歷骨質疏鬆性骨折。髖骨骨折後的一年內會增加10-20%死亡率，且有超過四分之一的髖骨骨折病人需要長期的護理照護。依2001年全民健保資料，65歲以上男性每年髖骨骨折約為5,000例，女性則約為7,000例。若依2006年台灣平均壽命女性為80.8歲及男性74.6歲推估而言，大約三分之一的台灣婦女在一生中會發生一次脊椎體、髖部或腕部之骨折；男性也約有五分之一的風險。且有研究分析顯示，發生髖骨骨折的老人，一年內之死亡率女性約為15%，男性則高達22%，死因則以長期臥床引發之

感染最高。除了急性期平均醫療費用，每例約為10萬台幣以上之外，其後亦將耗用龐大之人力及社會資源，需要全民及醫療人員之關注與防治。

骨質疏鬆症之定義

骨質疏鬆之特徵為骨量減少及骨組織結構的破壞，使骨頭變得脆弱，而造成骨折風險的增加。世界衛生組織(WHO)對骨質疏鬆症的定義為：經由雙能量X光骨質吸收儀(DXA)測量脊椎或髖骨之骨質密度(BMD)低於正常年輕女性骨質密度平均值2.5個標準差以下者。骨質缺乏則為脊椎或髖骨之骨質密度低於正常年輕女性骨質密度平均值1-2.5個標準差內。骨質疏鬆症可分為原發性和繼發性，原發性骨質疏鬆和老化及其造成之性腺功能不足有關，而繼發性骨質疏鬆則和慢性疾病、藥物使用及營養缺乏導致骨頭代謝異常有關(表1)。

篩檢建議

現行的骨質疏鬆篩檢標準指引，因證據等級的不同而有所差異。美國預防服務

1 國泰綜合醫院家庭醫學科住院醫師

2 新竹國泰綜合醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵詞: Osteoporosis, DXA, Non-medical treatment, medical treatment, Bisphosphonates



表1 繼發性骨質疏鬆之成因

原因	例子	原因	例子
慢性疾病	1 類澱粉沉著症 2 僵直性脊椎炎 3 慢性阻塞性肺疾 4 後天免疫缺乏症候群 5 發炎性腸炎 6 肝病(嚴重) 7 多發性骨髓癌 8 腎衰竭 9 類風濕性關節炎 10 紅斑性狼瘡	藥物	1 抗痙攣藥(如：phenobarbital, phenytoin) 2 降低性腺激素的藥(如：注射黃體素, methotrexate, gonadotropin-releasing hormone agonists) 3 糖皮質固醇 4 肝素 5 免疫抑制劑(如：cyclosporine, tacrolimus) 6 鋰鹽 7 過量甲狀腺素
內分泌及代謝疾病	1 運動性無月經症 2 庫欣氏症 3 第一型糖尿病 4 血色沉著症 5 高腎上腺皮質素 6 原發性副甲狀腺機能亢進 7 甲狀腺機能亢進 8 性腺官能不足	營養	1 酒精(每天>2杯) 2 神經性厭食症 3 乳糜瀉(Celiac disease) 4 胃繞道或胃切除 5 維生素D缺乏

資料來源：參考資料3

表2 停經後婦女骨折或低骨密度相關因子

年齡增加	過量菸酒咖啡因攝取
低體重 BMI<20 kg/m ²	跌倒病史
骨折之病史	低體能活動
骨質疏鬆性骨折家族史	鈣或維生素D攝取不足
沒有使用荷爾蒙治療	特殊藥物使用或特殊疾病(表1)
白種人或亞洲人	

資料來源：參考資料4, 5

工作小組(U.S. Preventive Service Task Force, USPSTF)基於系統性回顧的證據，建議65歲以上之婦女，以及60-64歲有骨折風險之婦女都應接受DXA篩檢，但對於60歲以下之停經婦女，則沒有足夠的證據建議篩檢。國際骨質疏鬆基金會(National Osteoporosis Foundation, NOF)

，則基於專家的共識，建議65歲以上女性，70歲以上男性，有骨折之成年人，有特殊因子之停經後婦女(表2)及有骨折風險之男性，都應接受篩檢。臨床上有一簡單之骨質疏鬆風險評估工具(Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation, (SCORE) tool)(表3)，可評估哪些停經後



表3 簡易骨質疏鬆風險評估表 (針對婦女)

1. 是否為黑人?
2. 是否有類風濕性關節炎?
3. 是否使用過女性荷爾蒙治療?
4. 45歲以後有幾次髖骨、肋骨或腕骨骨折?
5. 病人年齡?
6. 病人體重?

資料來源：參考資料7

婦女較可能有骨質疏鬆，而需要進一步篩檢，其敏感度為91%，特異度為40%。

診斷

目前骨質疏鬆之診斷，多採用中軸性DXA測量髖骨、股骨頸或腰椎之骨質密度，當T-score ≤ -2.5 時，即診斷為骨質疏鬆症。定量電腦斷層也可評估骨質密度，但受限於輻射暴露及費用。定量跟骨超音波掃描及周邊DXA檢測(測量腳跟、手指、前臂)，攜帶方便且相對便宜，且可有效預測骨折風險，但和中軸性DXA之相關性不足，因此無法用以診斷骨質疏鬆，也不能監測治療效果。血液及尿液中相關之骨轉換生化指標也不建議作為診斷標準。

男性骨質疏鬆之診斷與篩檢

在美國，約八分之一的男性在一生中會有骨質疏鬆性骨折發生，且男性髖骨骨折後之死亡率約為女性的兩倍。由於男性骨鬆研究之資料有限，故篩檢建議多基於專家的意見。NOF和International Society for Clinical

Densitometry建議所有70歲以上及50-69歲有骨折風險之男性應接受骨鬆篩檢。USPSTF則並沒有對男性骨鬆篩檢做任何建議。American College of Physicians經由系統性回顧，建議65歲前男性要定期評估骨鬆的風險(表4)，若風險增加時，則建議做DXA檢測。使用T-score ≤ -2.5 作為男性骨鬆診斷標準，其正確性有待商榷，但目前仍以此為診斷標準。約半數男性骨質疏鬆的成因為繼發性的，常見的原因如：類固醇使用，性腺激素低下，過量抽菸喝酒，鈣和維生素D攝取不足等。因此，完整的病史詢問、理學檢查及常規的實驗室檢查是必要的，用以排除可能的繼發性原因。

處置適應症

骨質疏鬆的治療建議並沒有統一的標準。NOF之治療建議為：1.停經婦女或男性有髖骨或脊椎骨折病史且T-

表4 男性骨質疏鬆風險評估表

危險因子	分數*
年齡	
≤ 55歲	0
56-74歲	3
≥ 75歲	4
慢性阻塞性肺疾	3
體重	
≤ 154磅 (70公斤)	6
155-176磅 (70-80公斤)	4
≥ 176磅	0

*當總分 ≥ 6 分就建議作DXA檢測

資料來源：參考資料2



score ≤ -2.5 。2.低骨量($-1 < T\text{-score} < -2.5$)且10年之髓骨骨折風險 $>3\%$ 或任何重大骨折風險 $>20\%$ 。WHO則建議骨質疏鬆患者或存在骨質疏鬆風險者都應接受治療。

非藥物治療

生活型態調整

評估生活型態並加以調整，如戒菸、限制酒精攝取、適度的負重運動可以增加骨質密度。另外，對於跌倒的預防也很重要，如改善室內照明、移除易滑動地毯、在浴室、廁所、樓梯旁加裝扶手等，以減少環境的危害，並減少使用會影響意識狀態和平衡的藥物。髓骨保護器的使用已證實對髓骨骨折的預防是無效的。

鈣的補充

鈣的攝取和骨折風險間的關係目前沒有一致的結論，然而在最近的一個統合分析中發現，補充鈣質可以減少老年婦女80%的骨折率。對於骨質疏鬆婦女，則建議每日鈣攝取量至少1,200毫克。大部份停經後婦女鈣質的攝取量都不足，因此適當的補充是必要的。碳酸鈣最便宜，但須在酸性環境下吸收，宜隨餐服用。檸檬酸鈣較貴，但不需隨餐服用。所有鈣補充劑都會有便秘及腸胃不適的問題，且會減少某些藥物的吸收，如甲狀腺素(levothyroxine)、抗癲癇藥(phenytoin)、四環黴素、血管張力素轉化酶抑制劑(ACE inhibitors)、鐵及雙磷酸鹽類等，故必須和鈣補充劑間隔數小時使用。

維生素D

NOF建議50歲以上成年人每天攝取800-1,000IU維生素D，研究顯示老年人每天至少攝取700-800IU維生素D可預防髓骨骨折。對於維生素D缺乏病人，每週口服50,000IU ergocalciferol(維生素D₂)持續八週，是有效的處置，之後必須每2-4週給予50,000IU維生素D₂或每天口服1,000IU cholecalciferol(維生素D₃)維持劑量。治療目標為血液中25-hydroxyvitamin D 超過30 ng/mL(74 nmol/L)。應定期檢測濃度以免造成維生素D中毒。

藥物治療

雙磷酸鹽類 (Bisphosphonates)

口服雙磷酸鹽類可抑制蝕骨的活性，而具有減緩骨質流失的效果。隨機臨床試驗顯示alendronate (Fosamax)和risedronate (Actonel)可減少脊椎和髓骨骨折，且對於男性和類固醇引起之骨質疏鬆亦有效。雙磷酸鹽類有每週一次或每月一次的劑型，增加服用的方便性。服藥時必須併服約180cc-240cc的水，維持坐或站的姿勢至少三十分鐘，且此段時間不能服用其他藥品或食物或飲料，以減少上腸胃道的副作用並保持生物效力(即吸收率)。

最適當的口服治療時間無一致結論。一個新近的研究發現，口服alendronate 5年及10年之骨鬆婦女比較，非脊椎及髓骨骨折之發生率並無不同，只減少臨床脊椎骨折(clinical fracture)發生率。故對於



相對低風險婦女（無脊椎骨折病史及T-score減少較輕微者），可考慮治療一段時間後中斷。

FDA核准之靜脈注射雙磷酸鹽類包括zoledronic acid (Aclasta)，5毫克/年(可減少脊椎及髖骨骨折)及ibandronate (Bonviva)，3毫克/季(可增加骨密度)，雖然費用較高，但對於無法口服或遵醫囑性不佳之高危險群病人，或髖骨骨折住院病人，仍有其使用價值。

目前為大家所關注的一個問題為雙磷酸鹽類和顎骨壞死的相關性，此一併發症相當罕見，多發生於長期注射雙磷酸鹽類之癌症病人，且顎骨壞死成因複雜，仍有待更多的研究才能釐清之間的關係。

Raloxifene

為一種選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，可用於停經後婦女骨質疏鬆治療。Raloxifene作用在骨頭與脂肪上，具有雌激素增效劑的活性，作用在乳房及子宮則為雌激素拮抗劑。Raloxifene證實能減少脊椎骨折的發生率，但對髖骨骨折之效果則未明。且Raloxifene使用於具骨質疏鬆之停經後婦女，可減少侵襲性乳癌的風險，但卻會增加靜脈栓塞的風險。故建議使用於無法忍受雙磷酸鹽類副作用之停經後婦女，具高乳癌風險且無靜脈栓塞病史者。

抑鈣素 (Calcitonin)

抑鈣素鼻噴劑是一種抑制蝕骨細胞

的藥物，可減少骨轉移而增加骨質吸收率，每天200IU，用以治療停經後之骨質疏鬆。研究證實可減少脊椎壓迫性骨折，但對非脊椎及髖骨骨折無效。具有止痛效果，但通常作為第二線用藥。

Teriparatide [PTH(1-34), 副甲狀腺1-34氨基酸胜肽]

Teriparatide為一重組人類副甲狀腺素 (PTH)活性片段，具有促進骨合成的活性。研究發現每天皮下注射Teriparatide 20 mcg持續兩年，可減少脊椎與非椎骨骨折。副作用包括姿位性低血壓、短暫的高鈣血症、噁心、關節痛及腳抽筋。而暴露於高劑量下會造成大鼠骨肉瘤危險性的增加。故Teriparatide不能使用於骨肉瘤高風險的病人，如Paget disease患者、骨頭曾受過輻射照射或無法解釋的鹼性磷酸酶上升者。Teriparatide核准使用於嚴重骨質流失之停經後婦女，具高骨折風險之男性骨鬆病人，及雙磷酸鹽類治療效果不佳的病人。

荷爾蒙治療 (Hormone therapy, HT)

Women's Health Initiative 證實雌激素(不論有無黃體素)可減少髖骨及脊椎骨折的風險約34%，但卻會增加中風、靜脈栓塞、冠狀心臟病及乳癌的風險。故FDA建議有中度到重度血管疾病的骨鬆婦女，使用最低有效劑量，並縮短使用時間。婦女在接受雌激素治療時，建議接受常規乳房自我檢查及乳房超音波或乳房X



表5 美國食品暨藥物管理局 (FDA)核准之骨質疏鬆藥物

適應症	藥物	使用劑量	使用方式	骨折型態
預防及治療	Alendronate (Fosamax, 福善美)	每週70 mg	口服	髖骨、脊椎、非脊椎
	Ibandronate (Boniva)	每月150 mg	口服	脊椎
	Risedronate (Actonel, 安妥良)	每週35 mg	口服	髖骨、脊椎、非脊椎
	Raloxifen (Evista, 鈣穩)	每天60 mg	口服	脊椎
治療	Ibandronate (Boniva, 骨維壯)	每一季3mg, 打4劑	靜脈注射	增加骨密度、但骨折風險未評估
	Zoledronic acid (Aclasta, 骨力強)	每年1劑5mg, 打3劑	靜脈注射	髖骨、脊椎、非脊椎
	Calcitonin solution (Miacalcic, 密鈣息)	每天200IU	鼻噴劑	脊椎
	Teriparatide (Forteo, 骨穩)	每天20 mcg, 持續2年	皮下注射	脊椎、非脊椎

資料來源：參考資料9, 10

光攝影。未切除子宮者，則建議接受定期子宮抹片檢查。

銦化合物 (Strontium ranelate)

Strontium ranelate 聲稱兼具刺激骨質生長與抑制骨質流失的作用，這可能與調節骨細胞中OPG (osteoprotegerin) 與RANKL (receptor activator of NF κ B ligand)的生成量、活化鈣離子感應接受器 (Calcium-sensing receptor, CaSR)、促進造骨細胞分裂及延長造骨細胞的壽命有關。在一隨機、雙盲、以安慰劑作為對照之臨床試驗，給予骨質疏鬆症婦女4年的治療，可以降低33%新發生脊椎骨折的機率 ($p < 0.001$)。另一大型的分析研究，針對80歲以上之骨質疏鬆症婦女，給予口服

Strontium ranelate三年，相較於安慰劑組，減少32%脊椎骨折($p=0.013$)及31%非脊椎骨折($p < 0.01$)機率。但髖骨骨折的降低並沒有達到統計上的顯著差異(32%， $p=0.112$)。常見副作用為腸胃道不適、頭痛等，通常症狀輕微且短暫，但也曾引起罕見的藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀，通常在用藥3-8週內出現，嚴重時可致死。此藥物雖已經歐洲EMEA許可使用，但尚未通過FDA核准。

結論

骨質疏鬆症的防治最重要的是「預防勝於治療，治療重於復健」，預防、保健及醫療三方面應多管齊下。平時應養成



良好的生活型態，避免菸、酒和過量咖啡，均衡的營養和規律的運動，適當補充鈣質，並應隨時提高警覺，注意危險因子，儘早偵測出骨質密度較低或骨代謝速率較快的高危險群，早期給予預防性治療。老年時期，則須加強防護、避免跌倒，以防骨折。一旦有骨質疏鬆的問題，就應尋求醫療幫助，給予適當的藥物治療。期待經由全民及醫療人員的注意，可以減緩骨質疏鬆症的發生。

參考資料

1. 中華民國骨質疏鬆症學會. <http://www.toa1997.org.tw/>
2. Shobha S. R, Nitin B, Ambreen A: Osteoporosis in men: *Am Fam Physician* 2010; 82:503-8.
3. Mary GS, Jon MS, Michael PJ, Sim SG: Diagnosis and treatment of osteoporosis 2009; 79:193-200.
4. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm.
5. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; September 2002. <http://www.ahrq.gov/clinic/3rduspstf/osteoporosis/osteorr.htm>.
6. Vondracek SF, Linnebur SA: Diagnosis and management of osteoporosis in the older senior. *Clin Interv Aging*. 2009; 4:121-36.
7. Lydick E, Cook K, Turpin J: Development and validation of simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998; 4:37-48.
8. Mauck KF, Clarke BL: Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:662-72.
9. U.S. Food and Drug Administration. Drugs @ FDA. <http://www.access.data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/>.
10. 中央健康保險局 健保用藥品項查詢系統 http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=1&menu_id=8&WD_ID=42
11. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al: Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20:1663-73.