

# 骨質疏鬆症之藥物治療簡介

國軍高雄總醫院左營分院臨床藥劑科藥師 陳立材、施嘉慶、魏春生

## 摘要

骨質疏鬆症是一種常見的問題，其可導致骨骼變得異常輕薄、功能減弱且易骨折。目前已預估將對公共健康造成嚴重威脅。骨質疏鬆症大多發生在絕經後婦女或長期使用類固醇藥物的患者。幸運的是，預防性治療可以幫助維持或增加骨密度。另外對於已經患有骨質疏鬆症病人的骨質流失的和骨折風險評估與及時診斷非常重要。因為適當的治療，將可以減緩骨質的進一步流失、增加骨質密度。治療的最終目的，則是為了防止骨折和減少發病率和死亡率。本篇文章的主題為回顧及討論骨質疏鬆症的治療藥物。

關鍵字：骨質疏鬆症、osteoporosis、骨折、fractured

## 壹、前言

骨質疏鬆症 (osteoporosis) 是目前僅次於心血管疾病的第二大重要流行病。骨質的流失是日夜不斷且無聲無息的，直到病人因為疼痛引起行動不便或突然的骨折而求醫，所以被稱作「沉默的疾病」<sup>1</sup>。在臺灣，大約三分之一的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；而依健保紀錄，發生髖部骨折的老人，一年內之死亡率女性約為15%，男性則高達22%；死因則以長期臥床造成之感染為主<sup>1-2</sup>。除了急性期的平均醫療費用每例約10萬台幣之外，其預後亦將耗費極高之照護與醫療資源，故骨質疏鬆症的預防與治療實為一重要與不容忽視的課題<sup>1-2</sup>。

## 貳、骨質疏鬆症定義、診斷與病理生理學

世界衛生組織定義骨質疏鬆症為一種

全身骨骼疾病，其特徵包括：骨量減少，骨組織的顯微結構變差，造成骨骼脆弱，骨折危險性增高。骨質疏鬆症是指骨頭的密度減少，但是組成結構並未有明顯的改變，病理上顯示有骨質減少和顯微結構的改變等特徵，此種改變會導致骨質的脆弱和增加髖部、脊椎和腕部等骨折危險性。

世界衛生組織整合專家學者，根據白種女性的骨量與骨折風險相關性，訂定一套骨質疏鬆症的臨床診斷標準，此標準採用T值的方式評估， $T值 = (\text{骨密度測量值} - \text{年輕女性的骨密度平均值}) \div \text{標準差}$ ；即各儀器根據其檢查值分佈情形，求出年輕人的平均值及標準差，然後與受檢者的骨密度值比較。檢查部位包括全髖部、股骨頸、腰椎，若前述部位皆未能適用時，可採用橈骨遠端三分之一部位來測量；判定標準為：骨密度T值大於-1者正常；骨密度T值小於-1，但大於-2.5者，為骨質不足 (osteopenia) 或稱為低

骨量 (low bone mass)；骨密度T值小於-2.5者為骨質疏鬆症；骨密度T值小於-2.5，且加上骨折時，即為嚴重骨質疏鬆症<sup>3</sup>。

骨骼重塑過程包括造骨細胞 (osteoblast) 的骨形成作用與破骨細胞 (osteoclast) 的骨吸收作用，兩者間息息相關且互相調節，造骨細胞和破骨細胞相輔相成的功能，共同維持骨組織的動態平衡，一旦骨吸收超過骨形成，即會導致骨流失，最後引起骨質疏鬆症。

### 參、骨質疏鬆症之流行病學

在美國有21%的停經後婦女有骨質疏鬆症，其中約有16%的病人曾經歷過骨折，好發的骨折部位是髖關節、腕關節及脊椎。骨質疏鬆症之流行病學不能只論骨骼本身之狀況，即不能只探討骨礦物密度之分佈及隨年齡之改變，而應包括骨折之流行率、死亡率，乃至與骨密度共同作用，造成骨折之諸因素<sup>3</sup>。

一般而言，白人與亞洲大陸北邊之居民，較黑人或海島民族有較高之骨折率，即使是白種人、北歐人因氣候及身高 (骨骼長度) 等不明因素，有較高之骨折率。亞洲則因中國、印度兩國人口眾多，且老化速度很快，預估將是全世界骨質疏鬆症及骨折發生率最高的地區。台灣的中老年居民因各種原因，不論是髖部骨折之發生率或脊椎骨折之盛行率，亦屬世界上高發生率的地區族群，特別是男性，似乎較世界各國之報告數據還要高一些。

骨質疏鬆症的高危險群包括：老年人、停經後婦女、鈣攝取不足、常食高蛋白、高鹽、菸、酒、少運動及不曬太陽等。另外某些疾病 (如：庫欣式症、甲狀腺亢進及副甲狀腺亢進等) 或長期服用類固醇也容易導致

骨質疏鬆症。

### 肆、骨質疏鬆症之預防與藥物治療指引

治療骨質疏鬆症的藥物，依其作用機轉，可分為抗破骨或抗骨質流失類藥物、促進造骨或促骨質生成類藥物及混合型三類。抗破骨或抗骨質流失類藥物包括：鈣製劑、活性維生素D、抑鈣激素、雙磷酸鹽類、雌激素受體調節劑、賀爾蒙類及破骨細胞酵素抑制劑等，另外促進造骨類藥物則以副甲腺素為主，混合型目前只有鋇鹽一種。

依目前已發表的臨床文獻結果來看，合併使用治療骨質疏鬆症藥物，並無加成效果，反而會互相抵制或增加副作用之發生率及強度，所以目前各國各種骨鬆防治指引，均不建議併用兩種治療骨鬆症藥物，或是併用抗骨質流失劑與促進造骨劑。但維他命D與鈣劑此二種抗骨質流失劑則例外，因為目前所有的防治骨鬆藥物在臨床試驗時，均強調須併用此二種營養素，以確保充份提供造骨質之材料及對骨骼、肌肉等之保護作用<sup>3-4</sup>。

### 伍、骨質疏鬆的藥物簡介

#### 一、雙磷酸鹽 (bisphosphonates)

主要作用為抑制破骨細胞所造成的骨質被重吸出，另外間接減少造骨細胞的活性，常見雙磷酸鹽類藥物資訊整理 (表一)。口服劑型之雙磷酸鹽建議需整顆吞下及不可咬碎或磨粉。同時應避免併服其他飲料、食物及藥物，因可能會降低吸收；服用後半小時內上半身應保持直立姿態，以免藥物對食道造成傷害。靜脈注射雙磷酸鹽類藥物最常見的副作用為類似感冒的症狀，如發燒、骨骼肌肉關節痠痛和頭痛等。另外提醒醫師及病人使用雙磷酸鹽類之骨鬆症治療藥物可能引起顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaws) 的不良反

應 (尤其是結構中含氮原子的類別)。因此罹患口腔疾病或曾經歷牙科外科處理的人，應

該主動告知主治醫師，以利醫師評估其用藥風險<sup>3-8</sup>。

表一 雙磷酸鹽類藥物資訊整理<sup>6-8</sup>

學名	商品名	劑型	主要適應症	N原子結構	相對效力 (與 etidronate 相較)	半衰期
alendronate (plus D3)	Fosamax	注射劑	骨鬆症	是	100-1000	> 10年
ibandronate	Boniva	錠劑/注射劑	骨鬆症	是	1000-10000	10-60小時
risedronate	Actonel	錠劑	骨鬆症	是	1000-10000	480小時
zoledronic acid	Zometa	注射劑	骨鬆症，癌症骨轉移	是	≥ 10000	> 146小時

## 二、選擇性雌激素受體調節物 (selective estrogen receptor modulators, SERM)

Raloxifene 為一種選擇性雌激素受體調節劑，具增加骨密度及減少脊髓骨折的風險之效，亦可同時透過降低 IDL 而減低心血管疾病的發生率，另外也不會增加乳癌及子宮內膜癌的機會。因食物不會影響吸收，所以飯前或飯後服用皆可；最常見的副作用為臉部潮紅及腿部抽筋<sup>3-8</sup>。

## 三、荷爾蒙替代療法 (estrogen/progestin therapy)

停經後骨質疏鬆症的發生起因於雌激素的缺乏導致蝕骨細胞活性的增加，且成骨細胞的活性減低，導致骨質的被吸收增加，雌激素可以抑制前驅蝕骨細胞分化成成熟的蝕骨細胞，以抑制骨質的加速被吸收。可同時具有增加骨質密度，及改善婦女更年期症狀。但因為會提高乳癌及子宮內膜癌之發生率、引發深部靜脈血栓及冠狀心血管疾病，目前已非主要的治療方式<sup>3-8</sup>。

## 四、副甲狀腺素 (parathyroid hormone)

其機轉為刺激造骨細胞，加速骨骼生成速來增加骨質密度，teriparatide 為基因重組

的注射劑。使用這種藥物的人每天需自行注射在大腿或腹部，而由於醫學界還沒有確立長期用藥的安全性和療效，所以美國食品藥物管理局建議使用這種藥不應超過2年，而且目前健保給付規範規定使用期限不能超過18個月<sup>3-8</sup>。

## 五、抑鈣激素 (calcitonin)

機轉為促進胃腸道和腎小管吸收鈣，降低血鈣同時具有抑制噬骨細胞作用，防止骨重吸收，藉以增加骨質密度，以降低骨質疏鬆症所引起的骨頭疼痛，但可能出現鼻充血及鼻炎的副作用<sup>3-5</sup>。

## 六、鋇

由2個二價陽離子鋇 (strontium) 及有機酸 ranelic acid 組成。鋇的物理性質與骨骼的主要成份鈣類似，對骨骼具高度親合性，而 ranelic acid 不具有藥理作用。臨床試驗證實其可刺激成骨細胞前驅物及膠原生成而增加骨質密度，且直接作用於破骨細胞以降低骨質再吸收。建議空腹服用。常見副作用為腸胃不適、頭痛等<sup>3-8</sup>。

## 七、Denosumab (細胞核 Kb 受體活化因子配體抑制劑, RANKL Inhibitor)

骨骼重塑的細胞分化過程，細胞核 kB

受體活化因子 (Receptor Activator of NFκB; RANK) 和細胞核 κB 受體活化因子配體 (RANK Ligand; RANKL) 結合後，會活化與分化破骨細胞。RANKL Inhibitor 可針對 RANKL 產生作用，阻止 RANKL 活化來抑制破骨細胞活化，因而降低骨骼流失和增加骨密度，使骨折風險降低。Denosumab 是一種人類單株抗體，每六個月皮下注射 60 mg。美國與歐洲已核准用於治療更年期婦女骨質疏鬆症。建議治療時間與長期使用安全性，目前無一致性結論。常見副作用為便秘、咽喉痛、紅疹等<sup>3-8</sup>。

表二 常見鈣片的種類與比較

鹽類	懷孕分級	含鈣率 (%)	鈣含量 (mg)	效價	生體可用率	溶解度
碳酸鈣	C	40	500	20 meq	27%	不溶
磷酸鈣	C	39	362-487	19.3 meq	25%	不溶
檸檬酸鈣	C	21	262	10.6 meq	35%	不溶
乳酸鈣	C	13	162	6.5 meq	29%	不溶
葡萄糖酸鈣	C	9	112	4.5 meq	27%	不溶

註：鈣含量為每1250 mg 鈣片之鈣離子含量

## 陸、如何選擇骨質疏鬆症的治療藥物

首先必須確認病人為一般的原發性骨質疏鬆症 (如：老年性及停經後婦女)，還是屬於次發性骨質疏鬆症 (如：罹患慢性發炎性疾病、內分泌疾病，長期使用類固醇藥物及酗酒等等)。所以如果是屬於次發性骨質疏鬆症，則必須同時治療或改善其病因。再者，必須依據各種不同的治療藥物作用機轉及可能的副作用，針對不同病人的病情來選擇藥物。同時還要考量病人是否能規律使用藥物的順從性來選擇藥物的劑型，以期達到最佳的療效。但不管是選擇什麼樣的治療方式，最重要的是要能配合醫師的診治完成整個療程，因為骨質疏鬆症是一種持續進行的疾病，必須要長期的配合治療，才能避免持續的惡化<sup>3-4</sup>。

## 八、鈣製劑 (calcium) 和維生素D

在所有的營養素中，鈣和維生素D被認為對骨骼的健康最重要。治療骨質疏鬆所需每日足夠鈣攝取量男性為1000毫克，停經後女性為1500毫克。維生素D不足時將影響鈣質吸收及骨質形成進而造成較低的骨密度，是骨質疏鬆症導致骨折重要風險因子之一。市面上最常見的鈣補充劑為碳酸鈣，也最便宜。胃酸不足、便秘、腹脹或有腎結石病史的患者則建議改用檸檬酸鈣，吸收較好<sup>3-8</sup>。

相關含鈣製劑資訊及比較表 (表二)。

## 柒、結論

雙磷酸鹽為治療骨質疏鬆的首選藥物及主流，當然醫師也會依病人個體之所需，採取不同藥物的給予，並監測相關不良藥物的反應產生。在藥物與生活型態調整之下，同時加強防跌亦是一個不可忽略的課題。





# Drugs for the Treatment of Osteoporosis

Li-Chai Chen, Jia-Qing Shi, Chun-Sheng Wei

Department of Pharmacy, Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital

## Abstract

Osteoporosis is a common problem that causes bones to become abnormally thin, weakened, and easily broken (fractured). Currently estimated to be a major public health threat. Osteoporosis occurs mostly in postmenopausal women and patients taking long-term corticosteroids. Fortunately, preventive treatments are available that can help to maintain or increase bone density. For those already affected by osteoporosis, prompt diagnosis of bone loss and assessment of fracture risk are essential because therapies are available that can slow further loss of bone or increase bone density. The main aim of treatment is to prevent fractures and to reduce the both morbidity and mortality. This topic review discusses the therapies available for the prevention and treatment of osteoporosis.

## 參考資料：

1. [http://www.toa1997.org.tw/index.php?page\\_id=9bf31c7ff062936a96d3c8bd1f8f2ff3&mod=bulletin\\_edit&id=34](http://www.toa1997.org.tw/index.php?page_id=9bf31c7ff062936a96d3c8bd1f8f2ff3&mod=bulletin_edit&id=34):中華民國骨質疏鬆症學會
2. 吳至行, 預防骨質疏鬆症, 易利圖書有限公司, 2010年。
3. 行政院衛生署國民健康局, 骨質疏鬆症臨床治療指引, 2012年。
4. <http://www.uptodate.com/contents/osteoporosis-prevention-and-treatment-beyond-the-basics?view=RosenHN>:Patient information: Osteoporosis prevention and treatment (Beyond the Basics)
5. O'Connell MB, Vondracek SF: Osteoporosis and other metabolic bone diseases. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC et al: eds. *Pharmacotherapy-A pathophysiologic approach*, 7th ed. New York. McGraw-Hill, 2008:1489-1491.
6. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR: Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann intern med* 2006; 144: 753-761.
7. Licata, AA: Discovery, Clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann pharmacother* 2005; 39: 668-677.
8. Khajuria DK, Razdan R, Mahapatra DR: Drugs for the management of osteoporosis: a review. *Rev Bras Reumatol* 2011; 51(4): 365-382.

