



台灣更年期醫學會會訊

Newsletter of Taiwanese Menopause Society

56 | 2018
March

教堂與牛車 30F油彩2010

民國四五十年代，淡水街頭處處可見牛車。
老牛拖著滿載貨物的破車，
在烈日下緩慢走著，
遠方古老的淡水教堂與觀音山，
對比成令人懷念的畫面。

張明揚 醫師
台北長庚醫院婦產科系副教授級主治醫師
暨中華民國子宮內膜異位症婦女協會秘書長



掃描QR Code
醫學新知一把抓

114 Chang
2010

目錄 CONTENTS

Topic 01	學會組織	
	• 學會組織名單.....	3
	• 理事長的話 黃泓淵理事長.....	4
	• 秘書長的話 吳憲銘秘書長.....	5
	• 主編的話 蔡景州醫師.....	6
Topic 02	活動剪影	
	• 2017 年 9 月 30 日第 12-2 次理監事會議.....	7
	• 2017 年 10 月 8 日更年期繼續教育課程(二)台北場.....	7
	• 2017 年 10 月 22 日更年期繼續教育課程(二)台中場.....	7
	• 2017 年 11 月 5 日更年期繼續教育課程(二)高雄場.....	8
	• 2017 年 11 月 12 日更年期繼續教育課程(二)台南場.....	8
	• 2018 年 2 月 4 日第 12-3 次理監事會議.....	8
Topic 03	學術活動	
	• 2017 年度工作報告.....	9
	• 2018 年度工作計畫.....	10
Topic 04	學術專欄	
	• 陳崇桓醫師 簡介骨質疏鬆症常用的治療藥物.....	11
	• 周松男、宋永魁醫師 鈣與維生素 D 對骨折的影響.....	18
	• 盧心玉醫師 骨質疏鬆藥副作用對防治顎骨壞死之影響.....	21
	• 洪裕強醫師 淺談中醫治療骨質疏鬆症.....	28
	• 陳英州醫師 肌少症：影像的應用.....	31
	• 王紹全醫師 骨質疏鬆於男女之異同.....	36
	• 陳弘哲醫師 非酒精性脂肪性肝病與骨質疏鬆症之相關性.....	41
Topic 05	住院醫師專欄	
	• 李耀泰醫師 Romosozumab 對預防骨折的檢視.....	14
Topic 06	會員園地	
	• 會員園地、投稿須知、捐款及贊助.....	44
	• 入會申請書.....	45

■ 學會組織名單【依姓氏筆畫排列】

第十二屆 理監事名單

理 事 長	黃泓淵
秘 書 長	吳憲銘
副 秘 書 長	何彥秉、徐英倫
名譽理事長	黃國恩
常 務 理 事	楊再興、蔡永杰、蔡英美、鄭碧華
理 事	周松男、林時羽、許朝欽、陳芳萍、陳美州、陳瑞堅、曾啟瑞、葉聯舜、蔡景州、賴宗炫
常 務 監 事	謝燦堂
監 事	何積泓、張芳維、劉明道、龍震宇

■ 各委員會主任委員

住院醫師教育委員會

主任委員	黃國恩
委 員	蔡英美、陳芳萍、陳瑞堅、曾啟瑞、葉聯舜、張芳維

國際事務委員會

主任委員	謝燦堂
委 員	黃國恩、周松男、楊再興、曾啟瑞、陳芳萍、蔡英美

公共事務委員會

主任委員	周松男
委 員	陳瑞堅、劉明道、許朝欽、張芳維、楊再興、鄭碧華

學術教育委員會

主任委員	蔡英美
委 員	陳芳萍、曾啟瑞、賴宗炫、葉聯舜、陳美州、蔡永杰

會刊編輯委員會

主任委員	蔡景州
委 員	陳美州、賴宗炫、林時羽、鄭碧華、何積泓、龍震宇

法律顧問

長安法律事務所	黃正安律師
蔡淑文律師事務所	蔡淑文律師



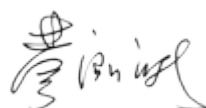
敬愛的學會先進與會員朋友們，大家好！

更年期被定義為女性月經週期的永久停止，這是典型的回顧性定義。隨著國人壽命不斷的延長，女性平均壽命已達 83.6 歲，更年期發生在中位數年齡預估約 51 歲，亦即以國人女性停經後推估平均餘命仍約 35 年；相對大部分慢性病罹病率和發病率，例如冠心病，癡呆，中風，骨折和乳腺癌的發生，隨著年齡增加；然而，這些可以歸因於更年期的病症的風險是不確定。自從發表婦女健康調查 (WHI) 結果以來，荷爾蒙療法使用的主動性與嚴重相關更年期後婦女的不良健康影響，全球更年期使用荷爾蒙療法已經下降，但由於荷爾蒙療法與不同健康結局之間存在複雜的相互作用。先前的更年期荷爾蒙療法建議，都集中在個體疾病的結局上，並沒有提供關於荷爾蒙療法總體長期風險 / 效益比的足夠信息，導致許多女性已經避免使用荷爾蒙療法。新的證據顯示荷爾蒙療法與很多的疾病在這段期間風險評估與臨床適當與即時處置，可以大幅減低之後疾病的罹病率和發病率；諸如更年期障礙、骨質疏鬆症與肌少症、心血管疾病、認知統合障礙與代謝症候群等，而隨著治療方式與研究不斷的精進，更是我們療專家及需努力的課題，以期帶來更好的結果。

在婦女進入更年期有相當多的疾病其處理與治療的方式與原則，與生殖年齡婦女並不盡相同；譬如隨著高齡人口的增加，骨質疏鬆症的盛行為例，愈行普遍威脅國人健康。骨質疏鬆症一直是停經婦女及老年人容易好發的一種疾病，其主要併發症是發生各部位的骨折。以健保資料庫數據而言，以每年兩萬例髖關節骨折手術，女性約占七成。目前醫學界於骨質疏鬆症的治療，除了適當藥物治療、維持正常生活習慣、攝取足夠鈣質及維他命 D，注意自身的骨質密度變化、即早儲存骨本，即早預防肌少症引起之跌倒；才是預防骨質疏鬆症的不二法門。中高齡婦女骨質疏鬆症與肌少症的診斷與治療、不同抗骨吸收與骨生成藥物與非處方藥物的選擇，對於更年期婦女帶來更好與安全的臨床療效結果與更低的風險；這些攸關更年期照護與健康管理的議題，該是我們充分討論的時候了！

我們邀請了國內專家做精彩完整的論述及討論，介紹給我們會員最新的新知與看法，也讓我們對提升婦女後半階段人生 (STRAW +2) 餘命的生活品質，充滿信心。

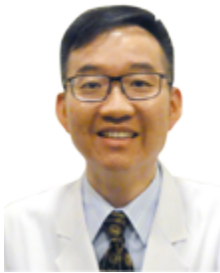
時值初春 新意瑞發，敬祝新的一年健康快樂，一切順心！

 敬上



理事長的話





秘書長的話

各位學會前輩與會員大家好：

這一期的會訊，在理事長與主編蔡景州醫師的安排下，設定了大家關心的骨質疏鬆症主題，同時邀約了各個領域的專家，協助撰寫更年期婦女骨質疏鬆症的議題，非常謝謝周松男教授與宋永魁教授幫大家撰寫鈣與維生素 D 對骨折的影響，這是非常基礎與重要的課題，其次，高雄醫學大學附設醫院骨科部陳崇桓醫師簡介骨質疏鬆症常用的治療藥物，高雄長庚家庭牙醫學科主任盧心玉醫師進一步探討骨質疏鬆藥副作用對防治顎骨壞死之影響，高雄長庚紀念醫院中醫科系主任洪裕強醫師淺談中醫治療骨質疏鬆症，高雄長庚醫院風濕過敏免疫科陳英州醫師探討肌少症：影像的應用，中山醫學大學附設醫院泌尿科王紹全醫師討論骨質疏鬆於男女之異同，高雄榮總家醫科陳弘哲醫師探討非酒精性脂肪性肝病與骨質疏鬆症之相關性，最後我們邀請郭綜合醫院婦科主任李耀泰醫師撰寫住院醫師教育專欄，探討 **Romsozumab** 對預防骨折的檢視；內容包羅萬象非常豐富，相信對於會員在更年期婦女骨質疏鬆症的照護與諮詢是很好的參考資料，再次感謝理事長與主編的安排，同時感謝所有專家們在百忙之中為更年期醫學會的付出。今年學會上半年的活動，也在理事長與學術委員會的規劃與安排之下，於 3 月 25 日陸續展開，期待大家共襄盛舉。

吳慶龍 敬上



骨質疏鬆是停經後婦女第二大類疾病，僅次於心血管疾病，一旦發生骨折，死亡率竟高於乳癌第四期，有鑑於此，本期內容特別從一般大眾所關心的骨質疏鬆藥物治療及副作用進行邀稿，首先，由大同醫院陳崇桓醫師針對骨質疏鬆的藥物治療做全面性的簡介，再由台南郭綜合醫院李耀泰醫師針對新藥 **Romsozumab** 及其試驗結果進行說明，最後，由台大周松男教授、林口長庚宋永魁榮譽副院長談及鈣與維生素 D 對骨折的影響，至於病患所關心的骨質疏鬆藥副作用—顎骨壞死疑慮，也邀請了高雄長庚醫院口腔病理 家庭牙科盧心玉醫師從豐富的臨床治療及研究中，提出防治及看法。

除了藥物治療之外，本期也針對國人常採用的中醫治療，邀請長庚醫院中醫科洪裕強醫師淺談中醫治療骨質疏鬆症的方式。高雄長庚風濕免疫科陳英州醫師則針對醫學診斷肌少症上常用的影像工具進行介紹。至於男女在骨質疏鬆症的差異上，中山醫學大學泌尿科王紹全醫師提出，兩性在流病、發生原因、危險因子、臨床症狀上大同小異，但男性骨質疏鬆症的研究較女性少，骨折後的照護也需要特別關注男性需求。最後，高雄榮總家醫部陳弘哲醫師就非酒精性脂肪性肝病與骨質疏鬆症的相關性提出看法。

目前部分縣市老年人口已經超過幼年人口，因此如何讓大眾更有知識及能力安享老年生活，老人健康相關問題是值得你我傾注心力關心的。

蔡英州 敬上



主編的話



活動剪影

2017.09.30 | 第 12-2 次理監事會議



2017.10.08 | 2017 更年期繼續教育課程 (二) 台北場



2017.10.22 | 2017 更年期繼續教育課程 (二) 台中場



2017.11.05 | 2017 更年期繼續教育課程 (二) 高雄場



2017.11.12 | 2017 更年期繼續教育課程 (二) 台南場



2018.02.04 | 第 12-3 次理監事會議



2017 年度工作報告

月	日	星期	行事曆	地點
1	31	二	年度綜合所得稅各類所得申報	
1	1/27~2/1		春節年假	
2	28	二	228 紀念日	
2	26	日	更年期繼續教育訓練課程 -1(台北場)	台大兒醫
3	12	日	民眾衛教講座	高雄長庚
3	5	日	更年期繼續教育訓練課程 -2(台中場)	中山醫大
3	26	日	更年期繼續教育訓練課程 -3(台南場)	台南奇美
4	4	二	清明節	
4	9	日	更年期繼續教育訓練課程 -4(高雄場)	高雄長庚
4			會刊 - 第 54 期《更年期婦女癌症篩檢治療新知》	
5	13	六	第十一屆第七次理監事聯席會	台大兒醫
5	13	六	民眾衛教講座	台南奇美
5	30	二	端午節	
5	31	三	年度機關團體及其作業組織結算申報	
7	22~23	六~日	第十二屆第一次會員大會 (理監事選舉) 暨 106 年度學術研討會	
8	5	六	民眾衛教講座	台南奇美
8	19	六	第十二屆第一次理監事聯席會	台北凱薩
9	30	六	第十二屆第二次理監事聯席會	台大兒醫
10	4	三	中秋節	
10	10	二	國慶日	
10	8	日	更年期繼續教育訓練課程 -5 (台北場)	台北國泰
10	22	日	更年期繼續教育訓練課程 -6 (台中場)	台中榮總
11			會刊 - 第 55 期《中高齡婦女的生育議題》	
11	5	日	更年期繼續教育訓練課程 -7(高雄場)	高雄榮總
11	12	日	更年期繼續教育訓練課程 -8 (台南場)	台南奇美



2018 年度工作計畫

月	日	星期	行事曆	地點
1	1	一	元旦	
1	11	四	學術委員會第一次工作會議 (視訊)	
1	31	三	年度綜合所得稅各類所得申報	
2	4	日	第 12 屆第 3 次理監事會聯席會議	台北天成飯店
2	15~20	四~二	農曆春節	
2	28	三	228 和平紀念日	
3			第 56 期會訊《綜論骨質疏鬆症》	
3	10	六	民眾衛教講座	高雄長庚
3	25	日	更年期繼續教育訓練課程 -1(台北場)	台大兒醫
4	1	日	更年期繼續教育訓練課程 -2(台中場)	台中中山醫大
4	4~8	三~日	清明節	
4	22	日	更年期繼續教育訓練課程 -3(高雄場)	高雄長庚
5	6	日	更年期繼續教育訓練課程 -4(台南場)	奇美醫院
5	31	三	年度機關團體及其作業組織結算申報	
6			第 12 屆第 4 次理監事會聯席會議	台北
6	16~18	六~一	端午節	
7			第 57 期會訊《泌尿生殖 / 植物雌激素專輯》	
7	22	日	第十二屆第二次會員大會	台大醫院國際會議中心 301 廳
9	24	一	中秋節	
10			第 12 屆第 5 次理監事會聯席會議	台北
10	10	三	國慶日	
10	14	日	更年期繼續教育訓練課程 -5(台北場)	台北國泰
10	21	日	更年期繼續教育訓練課程 -6(台中場)	台中榮總
11			第 58 期會訊《乳房專輯》	
11	11	日	更年期繼續教育訓練課程 -7(台南場)	奇美
11	25	日	更年期繼續教育訓練課程 -8(高雄場)	高醫





簡介骨質疏鬆症常用的治療藥物

中華民國骨質疏鬆症學會秘書長
大同醫院骨科主任
陳崇桓 醫師

在正常情況下骨頭的代謝，由破骨細胞先溶蝕老化或損壞的骨頭，進行骨質吸收作用，再由造骨細胞於相同處合成新骨頭，這個過程稱為骨重塑。每年約有 10 的骨進行重塑。對骨重塑進行調控，就可以治療骨質疏鬆。治療骨質疏鬆症的藥物依其在骨重塑中作用不同，可分為抗破骨或抗流失類藥物，促進骨或促骨生成類藥物兩類。

一、抗流失類藥物：

抑制破骨細胞活性，減少骨質的溶蝕。包含雙磷酸鹽類 (bisphosphonate)、細胞核 κ B 受體活化因子配體 (RANKL) 單株抗體 (denosumab)、選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulator, SERM)。

1. 雙磷酸鹽類藥物：雙磷酸鹽類藥品會附著在骨基質上，藥物沉積在骨頭的半衰期很長，抑制破骨細胞的活性，降低骨代謝率，減少骨重塑。目前有口服及注射劑雙磷酸鹽類。口服吸收效果易受食物影響，應在早上空腹時服用，服用時須伴服超過 200 毫升冷開水，服藥後半小時內不可吃東西。口服雙磷酸鹽藥物最常見的副作用是噁心、嘔吐、食道刺激，應整粒吞服，不可咀嚼。服藥後半小時不要躺下，保持上半身直立的姿勢以減少食道傷害的副作用。

注射型的雙磷酸鹽類藥物施打間隔時間長，從每 3 個月到每年施打一次。注射劑型常見副作用有類似感冒，像發燒或肌肉痠痛的症狀。發燒通常見於第 1 次施打的 3 天內，之後再施打反而較不易發生，可以準備減緩症狀藥品，需要時服用。在長期使用雙磷酸鹽類藥物治療骨質疏鬆症後，有極少數病人 (<1%) 可能會發生下顎骨壞死或骨折。下顎骨壞死最典型的症狀為口腔疼痛與骨頭暴露，常發生在進行侵入性牙科手術 (拔牙、植牙) 之後或是發生在口腔衛生不佳的病人。藥物相關的下顎骨壞死難以處置，因此預防為上策，建議使用雙磷酸鹽類之前完成所需的牙科手術，且用藥期間也減少實行牙科手術。在使用雙磷酸鹽類治療期間應保持良好的口腔衛生，至少每 6 個月定期口腔檢查及清除牙結石等口腔照護，以減少蛀牙與牙周病。但目前為止並無充分實證指出，骨鬆症病人使用雙磷酸鹽藥物會增加顎骨壞死的風險。

2. RANKL 單株抗體：目前國內僅有 denosumab 是屬於此類。它是一種單株抗體，會與細胞核 κ B 受體活化因子配體結合，減少破骨細胞成熟並促進其死亡，進而達到減少骨質流失的效果。保骼麗為每 6 個月以皮下注射一次。副作用有低血鈣、嚴重皮膚感染及其他感染，也可能增加顎骨壞死。



3.SERM: 停經後少了雌激素的作用會使骨質吸收作用增加，造成骨質流失。選擇性雌激素受體調節劑可選擇性地作用於骨骼上的雌激素受體以抑制破骨細胞作用，但不會作用於子宮及乳房的雌激素受體而造成乳房細胞或子宮內膜細胞增生。每天口服一顆 **raloxifene** 可用於預防及治療停經後骨鬆症。其副作用有熱潮紅、深部靜脈血栓、冠狀動脈栓塞或腦中風。因此曾有血栓相關疾病（如：心絞痛、心肌梗塞、周邊血管疾病或腦中風病史、現有心房顫動等）的病人不建議使用。另外預期病人需要臥床（如手術前）亦需停用。

二、促骨質合成藥物（Anabolic agent）：

這類藥品有人工基因合成的副甲狀腺素（**teriparatide**）可刺激造骨細胞作用，達到骨質增生。開始治療後可明顯增加骨密度，健保規定使用不要超過 2 年。常見副作用包括噁心、頭痛、暈眩、關節痛、腿部抽筋。骨肉瘤的高危險群（如 **Paget's disease**、曾接受過骨骼放射性治療等病人、開放性骨骺生長板未密合之青少年）、高血鈣者、有癌症相關的骨轉移、孕婦、哺乳婦女、原發性及續發性副甲狀腺素亢進者不建議使用。這個藥品要保存在冷藏的環境，使用後要立即放回冰箱，但不可放在冷凍庫。

特別須注意的是，使用藥物前及追蹤用藥病人時，應明確告知病患，不論任何藥物，治療需一年以上才真正可達到減少骨折之效果，不宜太早停藥，而且累積藥量是若不及一半，就幾乎沒有效果。在使用造骨類藥物，例如以副甲狀腺素注射來治療一年至一年半以後，固然可以明顯增加骨密度，但若就放棄治療，不再使用抗流失藥物，兩年半以後，原先增加之骨密度，幾乎又會流失殆盡。其它像是使用如：

SERM、雌激素、**RANKL** 抗體等，在完全停止治療後，骨量也會有快速流失的情形，使前面的治療成果消失殆盡。所以就像其他慢性病的治療一樣，停經後骨鬆及老年性骨鬆之治療，應有長期持續性執行規劃。醫師也宜告知病人治療之目標在於停止骨折發生，只要不再骨折，而骨密度沒有具意義之減少，就是成功。治療骨質疏鬆症之藥物，多少有一些副作用，在使用藥物中宜注意病患是否發生不適反應。

用藥假期 (**drug holiday**) 之概念。現今證據觀察到，已使用口服雙磷酸鹽藥物五年且屬骨折高危險病患（如：之前曾發生骨折、年長者、跌倒高危險性者），仍可建議繼續用藥；因此類高危險骨折病人繼續用藥的骨效益應會多於發生顎骨壞死之風險；反之，若屬於骨密度穩定、未曾發生骨折、且屬骨折低危險發生之患者，在已使用雙磷酸鹽藥物（靜脈注射劑型滿三年，口服劑型滿五年後），宜評估繼續用藥之效益，是否持續用藥。

參考文獻

1. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;374(3):254-262.
2. Crandall CJ et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med.* 2014 Nov 18;161(10):711-23.
3. 2013 骨質疏鬆症臨床治療指引
4. 2017 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引
5. Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone.* 2014 Jan;58:126-35.
6. Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, et al. Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2272-82.
7. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society



for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2014; 29: 1-23.

8.Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res 2015; 30: 3-23.

9.Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis— for whom and for how long? N Engl J Med 2012; 366: 2051-3.

(C)有癌症相關的骨轉移者不建議使用副甲狀腺素。

(D)SERM 會造成乳房細胞增生。

自我測驗題一

1. 骨質疏鬆症之預防及治療，何者錯誤？

(A) 雙磷酸鹽類藥物一段間，例如一年之後，宜檢討病患是否需要繼續用雙磷酸鹽類，或改換成其他藥物。

(B) 不論任何藥物，治療需一年以上才真正可達到減少骨折之效果，不宜太早停藥。

(C) 累積藥量是若不及一半，就幾乎沒有效果。

(D)SERM、RANKL 抗體等，完全停止治療後，骨量會有快速流失的情形，使前面的治療成果消失殆盡。

2. 下列何者錯誤？

(A) 低血鈣是 Denosumab 常見的副作用。

(B) 口服雙磷酸鹽藥物常會有類流感症狀的 acute phase reaction。

(C) Leg cramps 是 PTH 常見的副作用。

(D) 血栓是 SERM 常見的副作用。

3. 下列何者錯誤？

(A) 雙磷酸鹽類藥品會附著在骨基質上，所以有機會用藥假期 (drug holiday)。

(B) 口服雙磷酸鹽藥物最應整粒吞服，不可咀嚼。

1.(A) 2.(B) 3.(D)

醫學





Romozumab 對預防骨折的檢視

李耀泰¹ 陳福民² 郭宗正¹

¹ 台南郭綜合醫院 婦產部

² 台北中山醫院 婦產科

骨質疏鬆症 (osteoporosis) 乃指有低骨質 (bone mass) 的狀態，骨骼空洞增加、骨骼微小結構被破壞均易發生骨折。停經後婦女其骨骼吸收能力超過造骨能力，導致網狀骨質 (cancellous) 和皮質 (cortical) 骨骼流失，尤其在 >50 歲婦女，一生中髋骨骨折率有 17%、脊椎骨折有 16%，對婦女健康是一種大問題 [1]。

治療骨折的方式有：

一、抗吸收治療 (antiresorptive therapy)：包括雙磷酸鹽 (bisphosphonates) 藥物、雌激素、選擇性雌激素接受器調節劑 (如 denosumab) 等。

二、合成代謝治療 (anabolic therapy)：包括副甲狀腺藥物 (如 teriparatide) 和 romozumab 等。Teriparatide 的使用缺點為患者每天需自我注射、藥物要存放冰箱、在美國限用 2 年 (2 年後效果消失)、有骨癌 (osteosarcoma) 等風險。雖然 teriparatide 能促進骨骼生成，但因會增加骨骼吸收的標記，表示亦有骨骼溶蝕作用 [1]。Romozumab (商名 Amgen) 則不僅能增進骨骼生長，又能減少骨骼溶蝕 (resorption) 等雙重優點，本文特加以檢視供同仁參考。

Romozumab 的作用

骨骼是一方面溶蝕、一方面修補。Wnt 是蛋白質代謝路徑中一種重要的系統，如骨硬化蛋白 (sclerostin) 是一種源自骨細胞 (osteocyte) 分泌出來的醣蛋白，含 190 個胺基酸，由基因 SOST 調控合成 [1] 會減少骨骼生成。經 Wnt 的徑路系統可使造骨細胞分化、增殖、生存和作用，則可增加骨質密度。但當 Wnt 的徑路傳遞功能失常時，會造成骨骼脆弱、骨質減少。如骨硬化蛋白即能減少 Wnt 徑路，降低骨骼生成。已知有兩種罕見缺乏骨硬化蛋白的染色體隱性遺傳疾病 (sclerosteosis 和 van Buchem' s 疾病)，就會增加骨質、降低骨折風險 [2,3]。Romozumab 就是一種能合成人類單株抗骨硬化蛋白抗體 (humanized monoclonal anti-sclerostin antibody)，能抑制 sclerostin 作用的藥，根據動物實驗，它可直接或間接經 Wnt 徑路來刺激骨骼生長和減少骨骼溶蝕的雙重作用 [4]。當 romozumab 與 sclerostin 結合後，會促使 Wnt 配體 (ligands) 經其接受器 (LRP5-6) 和副接受器 (Frizzled) 結合，增進骨骼蛋白的合成代謝 (osteoblastic) 作用 [5]。

第一期試驗

2011年，Padhi等研究報告72位健康男、女和停經後婦女，做 romosozumab 第一期試驗（phase 1 study），為一雙盲試驗，romosozumab 與安慰劑的比率為3：1。單一劑量 romosozumab 皮下注射0.1、0.3、1、3.5、10 mg/kg，或靜脈注射1、5 mg/kg，追蹤至85天。結果骨質生長指標與注射劑量成正比，即皮下注射10 mg/kg 表現最好，包括P1NP（Procollagen type 1 N-propeptide）增加184%、BAP（bone-specific alkaline phosphatase）增加126%、osteocalcin 增加176%；溶蝕骨骼標記減少最多，如SCTX（serum c-telopeptide）減少54%。且皮下注射10 mg/kg 者在第85天時，脊椎骨的骨密度（bone mineral density, BMD）增加了5.3%，髖骨的骨密度增加了2.8%。副作用有1人肝指數增加，其它或有輕度注射部位紅斑和出血、背痛、便秘、關節痛、頭暈等。另有6位發生抗 romosozumab 抗體，但不影響治療效果。結論是：單一劑量 romosozumab 能增加骨骼生長標記，副作用可被接受 [6]。

第二期試驗

2014年，McClung等研究報告共419位、平均55-85歲、停經後婦女的 romosozumab 第二期試驗（phase 2），有低的骨密度（ ≤ -2.0 ，包括腰椎骨、全部髖骨、股骨頸）。隨機分配每月皮下注射 romosozumab 70、140、210 mg（或每3個注射140、210 mg），共12個月，及每天皮下注射 teriparatide 20 μ g 或每週口服 alendronate 70 mg，共12個月，並與安慰劑組做比較。結果在第12個月時，注射 romosozumab 者的骨密度均增加（其中以每月注射 romosozumab 210 mg 組增加最多），安慰劑組骨密度則減少0.1%；腰脊

椎骨密度在 romosozumab、alendronate、teriparatide 三組各增加11.3%、4.1%、7.1%。Romosozumab 組在全部髖骨和股骨頸的骨密度亦增加很多，同時會短暫增加骨生成標記和減少骨溶蝕標記。所有組別的副作用相近且輕微 [7]。經此報告，日後所有第三期的研究均已每月注射 romosozumab 210 mg、共12個月做為基礎。

2017年，Ishubashi等研究報告252位、平均55-85歲、有骨質疏鬆（骨密度 ≤ -2.5 ）婦女的 romosozumab 第二期試驗。隨機分配每月皮下注射 romosozumab 70、140、210 mg，共12個月，並與安慰劑組做比較。結果在第12個月時，注射 romosozumab 者的骨密度均增加，包括在腰脊椎、全髖骨、股骨頸的骨密度分別增加16.9%、4.7%、3.8%，與安慰劑組呈統計上差異（皆 $p < 0.01$ ）。Romosozumab 210 mg 組在骨骼標記：P1NP 於第1個月上升最多，於第12個月時比安慰劑組低，在骨溶蝕標記：第1週便低於安慰劑組，直至第12個月均是。所有組別的副作用相近 [8]。

上述兩篇第二期試驗報告，皆認為每月皮下注射 romosozumab 210 mg、共12個月，對骨骼疏鬆症患者有助於增加骨密度。

第三期試驗

一、Romosozumab 與安慰劑比較：2016年，Cosman等研究報告7180位停經後婦女，全髖骨或股骨頸 T score 在 -2.5 至 -3.5。並分成安慰劑組（ $n=3591$ ）與每月皮下注射 romosozumab 210 mg 組（ $n=3589$ ），共12個月。然後兩組每6個月皮下再注射 denosumab 60 mg，共12個月。兩組自始每天均給予鈣500-1000 mg 和維他命（D3 或

D2) 600-800 IU，來比較在 12 個月和 24 個月新的脊椎骨折。結果第 12 個月時，在新的脊椎骨折率，romosozumab 組和安慰劑組分別為 0.5% 和 1.8%，前者減少了 73% ($p<0.001$)；在臨床骨折率（包括非脊椎骨折、有症狀骨折），romosozumab 組和安慰劑組分別為 1.6% 和 2.5%，前者減少了 36% ($p=0.008$)；在非脊椎的骨折率，romosozumab 組和安慰劑組分別為 1.6% 和 2.1%，無統計上差異 (HR 0.75, 95% 信賴區間 0.53-1.05、 $p=0.10$)。第 24 個月時在非脊椎骨折率，romosozumab 組和安慰劑組分別為 0.6% 和 2.5%，前者減少了 75% ($p<0.001$)。副作用兩組相近，包括骨質增生 (hyperostosis)、心血管疾病、關節炎、癌症等。另外，在 romosozumab 組有 1 位發生非典型股骨骨折、2 位發生下顎骨壞死。結論是：每月皮下注射 romosozumab 12 個月後再轉至皮下注射 denosumab 至 24 個月，對停經後有骨質疏鬆的婦女，能有效減少脊椎的骨折 [9]。

二、Romosozumab 與 alendronate 比較：2017 年，Saag 等研究報告 4093 位、平均 74.3 歲、停經後有骨質疏鬆和脆性骨折風險的婦女 (96.1% 患者曾有脊椎骨折)，在腰椎、全部髋骨、股骨頸的平均骨密度各為 -2.96、-2.80、-2.90。並分成每月皮下注射 romosozumab 210 mg ($n=2046$) 和每週口服 alendronate 70 mg ($n=2047$) 兩組，共 12 個月。然後兩組每週再口服 alendronate 70 mg，直至臨床骨折患 ≥ 330 人止。兩組自始每天均給予鈣 500-1000 mg 和維他命 (D3 或 D2) 600-800 IU。平均追蹤 2.7 年。結果第 24 個月在新脊椎骨折率，romosozumab-to-alendronate 組和 alendronate-to-alendronate 組分別為 6.2% 和 11.9%，前者減少了 48% ($p<0.0001$)；在非脊椎骨折率，romosozumab-to-alendronate 組和 alendronate-to-alendronate 組分別為 8.7%

和 10.6%，前者減少了 19% ($p=0.04$)；在髋骨折率，romosozumab-to-alendronate 組和 alendronate-to-alendronate 組分別為 2.0% 和 3.2%，前者減少了 38% ($p=0.02$)。在骨密度方面，所有時間 romosozumab-to-alendronate 組均較 alendronate-to-alendronate 組好，在 36 週時呈統計上差異 ($p<0.001$)。兩組副作用相近，但在第 1 年時嚴重心血管病，romosozumab-to-alendronate 組較 alendronate-to-alendronate 組為多，分別有 2.5% 和 1.9%。結論是：皮下注射 romosozumab 12 個月後再轉至口服 alendronate 至 24 個月，能降低停經後有骨質疏鬆婦女的骨折風險，且效果優於單獨 alendronate 治療者。

三、Romosozumab 與 teriparatide 比較：2017 年，Langdahl 等研究報告 436 位、停經後有骨質疏鬆的婦女，且口服 alendronate 達 3 年以上，骨密度 ≤ -2.5 或有骨折病史。並分成每月皮下注射 romosozumab 210 mg ($n=218$) 和每天皮下注射 teriparatide 20 μg ($n=218$)，共 12 個月。結果第 12 個月全部髋骨骨密度，在 romosozumab 組增加了 2.6%，在 teriparatide 組減少了 0.6%，二者共相差 3.2% (95% 信賴區間 2.7-3.8, $p<0.0001$)。兩組 (romosozumab、teriparatide) 副作用相近，分別在鼻咽炎為 13% 和 10%、在高鈣血症為 $<1\%$ 和 10%、在關節痛為 10% 和 6%。結論是：經 alendronate 治療仍有高骨折風險的婦女，如以 romosozumab 治療，可有效改善髋骨的骨密度，且效果優於 teriparatide [11]。

結 論

Romosozumab 乃一新的單株抗體，能與 sclerostin 結合並抑制其作用，可促進骨骼生成、減少骨骼溶蝕等雙重作用，有助減少嚴重

骨質疏鬆患者在脊椎和非脊椎的骨折風險。根據第三期試驗，每月皮下注射 romosozumab 210 mg 共 12 個月，效果均優於安慰劑、alendronate 和 teriparatide。副作用多可被接受，但因 sclerostin 會存在於主動脈、血管和心臟瓣膜中，sclerostin 抑制劑是否會導致血管鈣化，報告不盡相同；以及現階段不知 romosozumab 使用更長時間後的效果為何？另外，如合併其它減少骨骼溶蝕作用的藥物是否效果更好，此三項有待日後更多的研究加以證實。

參考文獻

1. Shah AD, Shoback D, Lewiecki EM. Sclerostin inhibition: a novel therapeutic approach in the treatment of osteoporosis. *Int J Women Health* 2015; 7: 565-80.
2. Wergedal JE, Veskovic K, Hellan M, et al. Patients with van Buchem disease, an osteosclerotic genetic disease, have elevated bone formation markers, higher bone density, and greater derived polar moment of inertia than normal. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5778-83.
3. Van Lierop AH, Hamdy NA, Hamersma H, et al. Patients with sclerosteosis and disease carriers: human models of the effect of sclerostin on bone turnover. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2804-11.
4. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutation to treatments. *Nat Med* 2013; 19: 179-92.
5. de Villiers TJ. The quest for new drugs to prevent osteoporosis-related fractures. *Climacteric* 2017; 20(2): 103-6.
6. Padhi D, Jang G, Stouch B, et al. Single-dose, placebo-controlled randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26(1): 19-26.
7. McClung MR, Grauer A, Boonen S, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Engl J Med* 2014; 370: 412-20.
8. Ishibashi H, Crittenden DB, Miyauchi A, et al. Romosozumab increase bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis:

a phase 2 study. *Bone* 2017; 103: 209-15.

9. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2016; 375: 1532-43.
10. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2017; 377: 1417-27.
11. Langdahl B, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab(sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10102): 1585-94.

自我測驗題二

1. Romosozumab 的作用為何？
(A) 增進骨骼生長；
(B) 減少骨骼溶蝕作用；
(C) 以上皆是；
(D) 以上皆非
2. 根據臨床試驗，每月皮下注射 romosozumab 來增加骨密度的最佳劑量為何？
(A) 70 mg；
(B) 140 mg；
(C) 210 mg；
(D) 280 mg
3. 對高危險骨折患者的現階段臨床試驗，下列何者的預防效果最佳？
(A) alendronate；
(B) romosozumab；
(C) teriparatide；
(D) vitamin D3

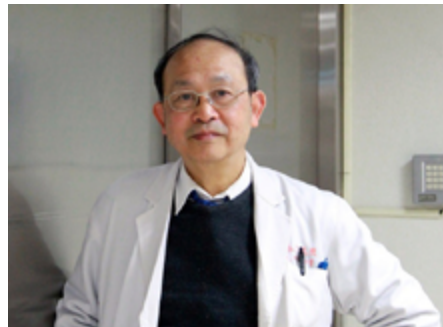
(B) 3 (C) 2 (C) 1

景 揚

鈣與維生素 D 對骨折的影響



國立台灣大學名譽教授
敏盛綜合醫院顧問教授
周松男 教授



林口長庚醫院榮譽副院長
宋永魁 教授

前言

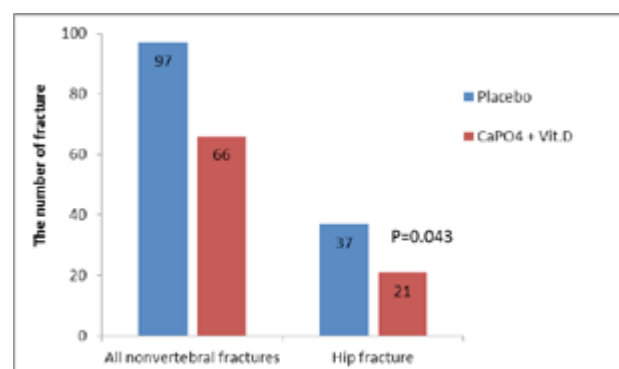
《美國醫學會期刊》(Journal of the American Medical Association) 於 2017 年 12 月底刊登最新研究，發現補充鈣與維生素 D，無法降低骨折的發生 [1]。這是由中國天津醫院骨科部趙嘉國醫師進行，分析 33 項隨機臨床試驗，包含 5 萬多名 50 歲以上成年人，結果為無論單獨服用鈣、維生素 D 或合併使用，與安慰劑組相比，皆無降低髖骨、脊椎、非脊椎與全部骨折發生，且與服用劑量、患者性別、骨折病史、飲食鈣攝取量和血清維生素 D 濃度，都無顯著關係。

根據過去法國學者 Chapuy et al 的研究，居住在安養中心或養護機構的所謂機構型 (Institution) 的老年人，在服用鈣與維生素 D 後能顯著降低骨折發生率。然而，此篇研究對象為社區居住 (Community-dwelling) 的中老年人 (>50 歲)，結果卻截然不同。因此，作者在討論中提出一個有趣論點，即機構型 (Institution) 老年人因已骨質疏鬆，和尚未骨鬆的社區居住型 (Community-dwelling) 老年人，其服用鈣與維生素 D 降低骨折發生率有頗為迥異的結果。

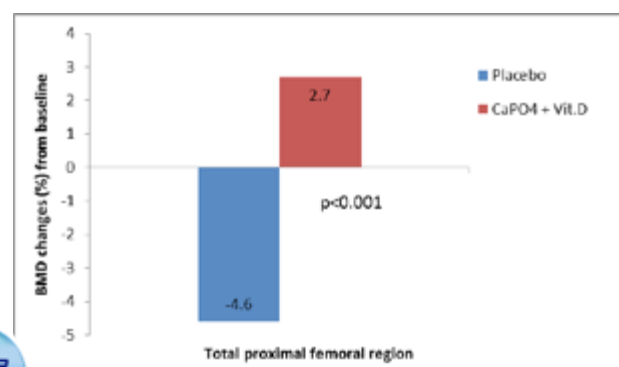
內容

法國學者 Chapuy et al 1992 發表在《新英格蘭醫學期刊》(New England Journal of Medicine)[2]，針對 3 千多名護理之家的停經婦女做隨機分組臨床試驗，發現與安慰劑組相比，服用磷酸鈣與維生素 D 治療達 18 個月，可明顯降低 32% 非脊椎與 43% 髖骨骨折發生 (圖一)，並增加 7.3% 髖骨骨密度 (圖二)。

< 圖一 >



< 圖二 >



Chapuy et al 2002 發表在《國際骨鬆期刊》(Osteoporosis International Journal)，同樣針對護理之家的停經婦女做隨機分組臨床試驗，發現安慰劑組骨折相對風險 (Relative risk) 增加 1.69 倍，服用磷酸鈣與維生素 D 達 24 個月的治療組，股骨頸骨密度降低 2.65% [4]。

Chapuy et al 學者於 1992 年與 2002 年的臨床試驗都以護理之家停經婦女為研究對象，試驗組使用劑量皆為 1200mg 鈣 (磷酸鈣來源) 與 800IU 維生素 D3，唯有醫囑性不同，結果顯示，醫囑性較高 (Per protocol) 比醫囑性較低 (Intention-to-treat)，降低骨折與增加骨密度效果更好。

近 10 年有收載 Chapuy et al 兩個隨機分組臨床試驗 (RCT) 的整合分析結果，皆顯示鈣與維生素 D 能降低骨折發生：Lancet 2007 刊登 17 RCTs 整合分析結果，發現單獨服用鈣和合併使用鈣與維生素 D 可降低 12% 骨折發生，其中醫囑性達 80% 試驗可降低 24% 骨折發生 [5]；Lancet Diabetes Endocrinol 2014 刊登 9 RCTs 整合分析結果，發現 Chapuy et al 兩個機構型老年人試驗結果可降低 15% 以上骨折發生，其他 7 個社區型老年人試驗皆無法達到降低 15% 骨折發生率的門檻 [6]；Osteoporosis Int. 2016 刊登 8 RCTs 整合分析結果，包含機構型與社區型老年人，合併使用鈣與維生素 D 整體可降低 15% 全身骨折與 30% 髖骨骨折發生 [7]。

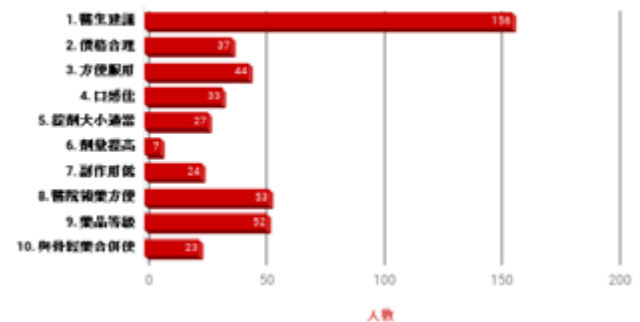
鈣與維生素 D 對骨折影響的整合分析結果，取決許多因素，包含試驗的鈣鹽選擇、使用劑量、受試對象，與其醫囑性和療程。機構型老年人多為骨鬆高危險族群，少日曬、少運動與飲食攝取量不足，因長期受到照顧，服藥醫囑性提高，治療過程延長，每日使用高劑量磷酸鈣與維生素 D，能顯著降低骨折發生。

結論

從 Chapuy et al 兩個磷酸鈣與維生素 D 降低停經婦女骨折的試驗結果看鈣片於骨質疏鬆症臨床運用，其適用對象為骨鬆高危險族群，建議每日並長期補充劑量為 1200mg 鈣與 800IU 維生素 D，才能顯著降低骨折發生。一項由台灣醫學中心針對 156 位長期服用鈣片的骨鬆病患之滿意度調查結果 (圖三)，發現合適的鈣鹽選擇，仰賴醫師的建議，而藥品級產品與醫院領藥便利性，能提高病患醫囑性與延長治療過程，如此確保骨質疏鬆症的治療效果 [8]。

< 圖三 >

病患長期服用磷酸鈣預防骨質疏鬆症原因?



資料來源：

1. Jia-Guo Zhao, MD; Xian-Tie Zeng, MD; JiaWang, MD; Lin Liu, MD. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults. JAMA. 2017;318(24):2466-2482.
2. Marie C. Chapuy, Ph.D., Monique E. Arlot, M.D., Francois Duboeuf, Ph.D., Jacqueline Brigitte Crouzet, M.S., Simone Arnaud, M.S., Pierre D. Delmas, M.D., Pierre J. Meunier, M.D. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327:1637-1642.
3. Marie C Chapuy, Monique E Arlot, Pierre D Delmas, Pierre J Meunier. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. BMJ 1994;308:1081-2.
4. M. C. Chapuy, R. Pamphile, E. Paris, C. Kempf, M.



- Schlichting, S. Arnaud, P. Garnero and P. J. Meunier. Combined calcium and vit D3 supplementation in elderly women_ The Decalyos II study. Osteoporos Int 2002; 13_257-264.
5. Benjamin M P Tang, Guy D Eslick, Caryl Nowson, Caroline Smith, Alan Bensoussan. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older- a meta-analysis. Lancet 2007; 370: 657-66.
6. Mark J Bolland, Andrew Grey, Greg D Gamble, Ian R Reid. The effect of vitamin D supplementation on skeletal vascular or cancer outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2: 307-20.
7. C. M. Weaver, D. D. Alexander, C. J. Boushey, B. Dawson-Hughes, J. M. Lappe, M. S. LeBoff, S. Liu, A. C. Looker, T. C. Wallace, D. D. Wang. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fracture an updated meta-analysis from NOF. Osteoporos Int (2016) 27:367-376.
8. On file in TTY

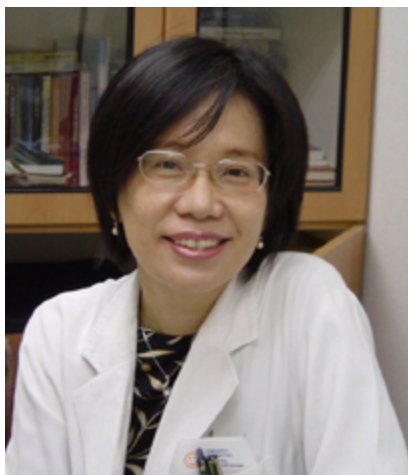
自我測驗題三

- 服用磷酸鈣與維生素 D 治療達 18 個月，可明顯降低
 - 非脊椎骨折；
 - 髖骨骨折；
 - 以上全是。
- 根據磷酸鈣與維生素 D 降低停經婦女骨折的試驗結果，建議每日並長期補充劑量為
 - 600 mg 鈣與 1600 IU 維生素 D；
 - 1200 mg 鈣與 800 IU 維生素 D；
 - 400 mg 鈣 與 400 IU 維生素 D，才能顯著降低骨折發生。
- 影響病患能夠長期服用磷酸鈣以預防骨鬆的最重要因素是：
 - 醫師的建議；
 - 副作用低；
 - 劑量降低。

1.(C) 2.(B) 3.(A)

景揚





骨質疏鬆藥副作用對 防治顎骨壞死之影響

高雄長庚醫院 口腔病理暨家庭牙科
盧心玉 主任

骨質疏鬆症素有「無聲殺手」之惡名，是僅次於心血管類疾病而為停經後婦女之第二大類疾病，故需「保(骨)密防跌」進行積極的預防與治療。美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 曾定義骨質疏鬆症為骨骼老化之疾病，其特徵為骨骼強度變差、骨折風險增高。骨骼強度由骨密度、骨品質及骨結構所決定，骨密度無法完全代表骨品質和骨結構，故不宜做為治療之唯一指標值。

隨著人之老化，成骨細胞 (osteoblast) 之數量與活性都會下降，骨骼外部堅硬緻密之「皮質骨」由厚變薄，內部之「海綿骨」空隙增多，遂形成骨質疏鬆症。停經婦女缺乏女性荷爾蒙，少了動情激素刺激，成骨細胞之活性驟降，連帶影響對蝕骨細胞 (osteoclast) 之調控，以致增加骨質流失速度。患者初期沒有任何症狀，往往首發症狀就是骨折，尤其是脊柱體及髌部之骨折最嚴重！台灣每年髌部骨折近兩萬人，為全球華人地區之冠；患者於一年內約 80% 生活無法自理，30% 永久失能，更有高達 20% 約等同於乳癌末期之死亡率。骨質疏鬆之因素除了年齡、遺傳、內分泌 (如糖尿病) 與營養外，常見原因尚包括：更年期、長期使用類固醇、惡性高血鈣症、多發性骨髓瘤、骨巨細胞瘤、

及癌症全身骨轉移等；既然它是一種多重因素所造成之疾病，故在評估和治療時尤須多方面考量。

目前治療骨質疏鬆症最主要之藥物為雙磷酸鹽類 (Bisphosphonates, BPhs) 與 RANKL 抑制劑 (Denosumab)，能強力抑制蝕骨細胞之活性，藉抑制骨骼再塑作用以減少骨量流失、增高骨密度；除顯著降低骨折機率外，並可抑制癌症骨轉移、降低高血鈣與骨頭疼痛等。一般認為此類藥物之安全性高且副作用低，但後來卻傳出嚴重之副作用如：顎骨壞死 (osteonecrosis of the jaws, 以下簡稱 ONJ)、食道炎、腎臟毒性、心律不整、增加血栓、增加骨骼脆性與股骨 (大腿骨) 不尋常骨折等風險。治療骨質疏鬆症並無快速有效、藥到病除之藥物，需耐心持續用藥數年，但長期使用後原本保護骨骼之優點卻引發 ONJ，不只讓病人困惑，也讓學界重新檢視 BPhs 與 Denosumab 之長期用藥安全性。鑑此，本文特別釐清觀念並提醒處方醫師與病人及早共同防治顎骨壞死。

人之骨頭終其一生均持續地進行骨質吸收與重建生成之過程，此謂骨再塑作用 (bone



remodeling)；此次舊換新之工作，需要「成骨細胞」與「蝕骨細胞」協同作用才能完成。當以藥物介入人體自然老化骨質疏鬆過程時，雖避免許多嚴重後遺症，但卻違反自然法則而導致蝕骨細胞被過度抑制 (oversuppression of osteoclasts, bone resorption and turnover)，以致無法吸收老舊壞掉之骨頭，進而影響其後之骨生成與再塑。換言之：「骨頭無法除舊就無法佈新」常導致拔牙後之齒槽傷口、尖銳物刺傷之口腔黏膜及顎骨、過度嚼食硬物之咬合力所累積之骨樑微小結構創傷 (microfracture and microdamage)、或原已存在之嚴重牙周病或齒髓病等均癒合困難。BPhs 與骨骼中之氫氧磷灰石 (hydroxyapatite) 及鈣離子有強烈螯合力而不容易降解，會持續累積在骨骼中，其半衰期長達 10 年以上，加上顎骨之代謝速率較其他區域骨骼高，藥物累積濃度也相對較高。當蝕骨細胞進行吸收作用時，BPhs 會從骨骼表面分解釋出，再經由蝕骨細胞之胞飲作用 (endocytosis) 進入蝕骨細胞中，使蝕骨細胞功能喪失而凋亡，或融合形成無功能之巨大多核蝕骨細胞。當抑制骨再塑作用達 40% 時，即會使骨微小結構創傷之累積速度倍增；骨生理改變使成骨細胞失去再生能力，導致拔牙傷口與顎骨結構創傷無法癒合，繼發口腔細菌感染，遂產生化膿性骨髓炎及骨壞死 (sequestrum)。此等即雙磷酸鹽藥物引發顎骨壞死機制之寫照，稱為雙磷酸鹽相關顎骨壞死 (bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws, 以下簡稱 BRONJ)。

研究指出：BPhs 使用後並無法增厚皮質骨，增加的骨量多限於內部之海綿骨，導致海綿骨過度礦物化而變硬且失去彈性 (hypermineralization and increased fragility)，遂增加骨骼不尋常脆化與骨折之風險。換言之：BPhs 長期使用後，其骨密度雖然增加，但骨品

質與骨結構反而變差。2013 年美國 FDA 建議：BPhs 使用四至五年後應考慮停藥 (take a drug holiday)，停藥期間病患仍需補充鈣質、規律運動及日曬，且至少每兩年追蹤一次骨密度。如果骨密度下降且值又低於負 2.5，則考慮恢復用藥，或使用替代藥品如：選擇性雌激素受體調控劑 (鈣穩，Raloxifene)。該藥不會累積在骨中，亦不會造成蝕骨細胞過度被壓抑，故多年來作者於門診均未曾發現因該藥引起之顎骨壞死；Raloxifene 提升之骨密度雖比不上 BPhs，但仍提供相似的預防骨折效果。對單純骨質疏鬆症者而言，Denosumab (Prolia, 60mg/vial) 號稱可同時增加皮質骨與海綿骨 (mixed cortical and trabecular bone) 之骨密度，所增加骨品質優於 BPhs，但癌症骨轉移病人經長期頻繁使用 Denosumab (Xgeva, 120mg/vial) 後仍會致蝕骨細胞過度被抑制而喪失骨再塑能力。其半衰期只約 30 天，Denosumab 所引發藥物性顎骨壞死 (medication related osteonecrosis of the jaws, 以下簡稱 MRONJ) 之治癒率則稍高於雙磷酸鹽相關顎骨壞死 (BRONJ)。

2003 年美國口腔外科醫師 Marx 首度提出：共 35 例多發性骨髓瘤或乳癌骨轉移患者及 1 例骨質疏鬆症患者在使用 Aredia 及 Zometa 後而產生顎骨壞死，其後陸續有上萬例類似病例被提報出來。2007 年美國口腔顎顏面外科醫學會 (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon, AAOMS) 發表正式官方意見，要求診斷雙磷酸鹽相關顎骨壞必須同時符合以下三點要件：1. 曾經或正在使用 BPhs、2. 持續八週以上的顎骨外露與骨壞死、3. 顎骨沒有放射線治療的病史。骨質疏鬆症發生藥物性顎骨壞死之盛行率僅有 0.01%–0.04% 左右，如果病患同時有拔牙則盛行率提升 7 倍至 21 倍為 0.09%–0.34%。癌症病人發生藥物性顎骨壞死之比率，使用 Zolendronate 者約



0.7–6.7%、Denosumab 者約 0.7–1.9%、服用抗血管生成劑 Bevacizumab 者約 0.2%，如果病患併用 Zolendronate 則會上升到 0.9%，故 2014 年後 AAOMS 建議統稱為 MRONJ。

MRONJ 一旦發生，傳統用來治療骨髓炎之方法均無立即明顯效果，醫病雙方要能長期抗戰耐心因應。近年來大部分 MRONJ 病例，多起因於癌症骨轉移或多發性骨髓瘤頻繁使用長效型針劑 Zometa 或 Denosumab，單純因骨質疏鬆症使用該藥者因其總劑量較少，病例也相對少很多，但長期用藥者如需拔牙或植牙則仍屬 MRONJ 之高危險群。

§ MRONJ 為何只發生在顎骨？

目前真正原因仍未完全明瞭，推測可能因素如下：

1. 顎骨與牙周膜板之骨再塑 (turnover rate/remodeling) 較高，約為脛骨 (tibia) 與腸骨 (iliac crest) 的 10 至 20 倍，顎骨的新陳代謝率較高，累積藥物濃度也相對較高。
2. 顎骨只有覆蓋薄薄的口腔粘膜，可藉由牙齒與牙齦溝與口腔相通，加上口腔為充滿細菌的環境，微生物容易透過牙周病和蛀牙感染到顎骨。
3. 平日咀嚼食物之咬合力少則數公斤，高則可達十幾公斤，會對顎骨之骨小樑結構產生細微骨折之結構創傷。正常情況下會藉由骨再塑自行修復，但當蝕骨細胞被過度壓抑而無法骨再塑自行修復時，則會發生顎骨自然壞死 (spontaneous MRONJ)。此情況約占 MRONJ 病例之 25%。
4. 嚴重牙周病、牙髓病、假牙不適者磨破口腔粘膜，或口腔手術與拔牙等，均將倍增 MRONJ 機率。此情況約占 MRONJ 病例

之 75。

5. BPhs 兼具降低血管新生、抑制黏膜複製及毒殺單核球細胞等作用，故易導致口腔黏膜組織自我修復能力變差，進而影響傷口癒合。
6. 老年人之合併症如癌症、糖尿病、貧血等，常致免疫力降低，易使 MRONJ 更加惡化。

作者於高雄長庚之家庭牙科已收治上百個 MRONJ 病例，其中上顎骨與下顎骨發生比例約為 1:2。大多數病患曾使用 BPhs，商品名包括：福善美 (Fosamax)、卓骨池 (Zometa)、骨維壯 (Bonviva) 或骨力強 (Aclasta)；少數曾使用 Denosumab，商品名包括：保骼麗 (Prolia) 或癌骨瓦 (Xgeva)。2012 年以前之病例約八成因骨質疏鬆與口服福善美相關，使用期間短者為八個月、長者逾十年以上，近年則快速增加與 Aclasta 與 Denosumab 相關之病例。有些因合併癌症骨轉移而使用 Zometa 或 Xgeva 之頻率與總劑量倍增，終致骨骼生理之永久變性，骨吸收被嚴重壓抑，腐骨成熟 (sequestration) 不易，甚至造成下顎骨病理性骨折合併口外膿包或鼻竇相通等，更增加治療之困難度。一旦發生 MRONJ 或 BRONJ，處方醫師被知會後，大多均會配合停藥因應，然而究竟應該停藥多久呢？研究顯示：即使 Fosamax 停用五年後，骨代謝速率依舊被抑制，因骨骼與 BPhs 鍵結之部位幾乎不會飽和，所以經由代謝作用從骨骼釋放出之 BPhs 會長期堆積在骨骼中，使 BPhs 的作用得以持續。目前尚未有研究提供不同 BPhs 在骨骼中之殘留時間，因此停藥 (drug free holiday) 要停多久？至今包括美國國家骨質疏鬆症基金會 (National Osteoporosis Foundation, NOF) 之治療指引亦仍未提供明確之建議。



依臨床經驗發現：暫時中斷 BPhs 藥物對緩解 MRONJ 有幫助，停藥後短期內雖然對 MRONJ 無立即顯著效應，但長期仍有助傷口癒合。此乃因 BPhs 會持續抑制黏膜複製 (mucosal cell proliferation) 且對單核球細胞 (monocyte and macrophage) 有毒殺效果，此等協同效應均會阻礙傷口癒合。BPhs 或 Denosumab 終止治療後，骨再塑作用會緩慢恢復些許程度，可協助腐骨成熟游離而有利於清創，然而骨再塑恢復程度與藥物種類、總劑量、及治療期長短等有關，故恢復期究竟需時多久？目前尚不可知。作者曾率先提出在腐骨成熟後之適當時機，徹底清除腐骨，再隨即運用「引導骨再生術」(guide bone regeneration with bone graft, GBR) 防治 MRONJ，其效果良好 (參考文獻 1)。依十年治療 MRONJ 之實證經驗，與骨質疏鬆症相關之 MRONJ 治癒率已可提升至八成以上，但與癌症骨轉移相關之 MRONJ 治癒率則仍只有五成多。此雖已明顯優於歐美文獻之三至四成治癒率，但治療 MRONJ 仍屬不易，且需時數月至經年，故預防發生 MRONJ 仍是治療 ONJ 最好之方法。於此呼籲諸位醫師處方這類藥物時，需曉諭病人有 MRONJ 之風險；最好於用藥前先至牙科做好牙周與牙齒之照護，完成所有侵入性之牙科治療，用藥後則盡量避免拔牙、外傷與咬食硬物，以圖預防疾病於未然。

§ 預防 MRONJ 之方法，建議如下：

1. 病患在開始使用抗骨質疏鬆藥物前，應先完成所有侵入性之牙科治療，包括：拔除無法修復之蛀牙、拔除殘留齒根、拔除嚴重牙周病之牙齒、去除膿瘍感染源與重做不良假牙，以免除日後需拔牙致增 MRONJ 之機率。
2. 待拔牙後一個月，傷口處之口腔黏膜覆蓋

完整後才開始藥物治療。

3. 服藥期間盡量避免食用粗糙或尖銳食物，以減少咬合傷害或刺傷口腔黏膜。
4. 活動假牙應調整至舒適且符合齒槽骨外型，以避免尖銳部位造成傷口。
5. 每餐飯後維持良好口腔衛生習慣，每 3 至 6 個月定期回牙科進行牙齒與牙周照護，避免不必要之拔牙及口腔手術。
6. MRONJ 初期症狀不明顯且易被忽略，當出現無症狀之感染、牙周變化、疼痛腫脹、潰瘍未痊癒、反覆長出牙苞瘻管或骨頭暴露等時，請立即接受牙醫師檢查與治療。
7. 萬一已使用 BPhs 或 Denosumab 數年後，需侵入性之牙科治療如拔牙等時，最好停藥數月後再執行，並謹慎處理傷口再輔以補骨 (人造骨粉充填)。依作者多年經驗此舉可預防 MRONJ 之發生。
8. BPhs 如已使用超過四至五年，請與處方醫師商討是否考慮暫時停用？

§ 治療 MRONJ 之方法，建議如下：

1. 治療方法視病情輕重而不同，包括：嚴格之口腔清潔與沖洗清創，急性化膿時先服用抗生素以控制急性症狀，待腐骨成熟鬆動時再執行腐骨移除，可避免新的傷害，最後再輔以補骨 (人造骨粉充填) 等縫合手術以助傷口癒合。
2. 手術前應先停用骨鬆藥品至少 2 個月，停藥效應在短期內並不明顯，但長期則有助於傷口癒合，唯停藥與否須與處方醫師充分討論利弊後才決定。
3. 頑固病例可試用低劑量副甲狀腺荷爾蒙 (Teriparatide, rh PTH, Forteo 骨穩)，有時可反轉被抑制的骨吸收。文獻指出該藥可治療骨質疏鬆且有助於 MRONJ 之癒



合，但不適用於惡性腫瘤骨轉移病人，使用期限為 18 個月。以高壓氧或雷射治療 MRONJ 則效果不佳。

作者曾診治一位老婦人，她服用 Fosamax 已逾十年且因牙周病及配帶不適之活動假牙導致上下顎發生三個部位之 BRONJ，歷經清創補骨及停用 Fosamax 一年後才得以癒合；兩年後再接受 Denosumab 治療，卻引發下顎骨同一部位之 MRONJ 又復發，遂改以 Teriparatide 治療骨質疏鬆。如何聰明使用骨質疏鬆藥？除考驗醫界的智慧外，尚需同時教育醫師、牙醫師及病人。由於疾病防範比疾病治療更重要，建議加強跨科、跨領域之團隊合作以提升病人整體用藥之照護與品質。

參考文獻

1. Shin-Yu Lu, Chi-Cheng Liang, Liang-Ho Lin. Retrospective analysis of 27 cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treated surgically or non-surgically. *J Dent Sci* 2014; 9:185–194.
2. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonate and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753–761.
3. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567–1575.
3. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaws: Histology, Etiology, Prevention and Treatment. Hanover Park, IL: Quintessence, 2007.
4. Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: the point of view of the oral pathologist. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2007; 4: 53–57.
5. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9(Suppl. 2): S66–80.
6. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302: 1055–1061.
7. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1475–1480.
8. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol* 2011; 47: 191–194.
9. McLeod NMH, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *British J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 335–342.
10. Wilde F, Steinhoff K, Frerich B, et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107: 412–419.
11. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104: 473–477.
12. Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008; 35: 1391–1397.
13. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 85–95.
14. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Clin Oncol Pract* 2006; 2: 7–14.
15. Wilde F, Heufelder M, Winter K, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011; 111: 153–163.
16. Coleman RE. Risk and benefits of bisphosphonates.



- Br J Cancer 2008; 98: 1736–1740.
17. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 72: 1938–1956.
18. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone 2011; 48(4): 77–92.
19. Saad F, Brown E, Van Poznak C, Ibrahim T, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol 2012; 23: 1341–7.
20. Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. Implant Dent 15: 212–218.
21. Yuan K, Chen KC, Chan YJ, Tsai CC, Chen HH, et al. Dental implant failure associated with bacterial infection and long-term bisphosphonate usage: a case report. Implant Dent 2012; 21: 3–7.
22. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants 2006; 21: 349–353.
23. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. J Bone Miner Res 2000; 15: 613–620.
24. Allen MR, Iwata K, Phipps R, Burr DB. Alterations in canine vertebral bone turnover, microdamage accumulation, and biomechanical properties following 1-year treatment with clinical treatment doses of risedronate or alendronate. Bone 2006; 39: 872–879.
25. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. Lancet. 2015; 386: 1147–55.
26. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? N Engl J Med. 2012; 366: 2051–3.
27. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and

denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet. 2013;382:50–6.

28. Zebaze R, Seeman E. Cortical bone: a challenging geography. J Bone Miner Res. 2015; 30: 24–9.

自我測驗題四

1. BRONJ 之定義為需符合三種條件，下列哪一條除外？
- (A) 曾經或正在使用雙磷酸鹽藥物
(B) 持續八週以上之顎骨外露與骨壞死
(C) 顎骨未曾接受放射線治療之病史
(D) 曾有接受拔牙之病史
2. 下列哪一種藥與顎骨壞死有關？
- (A) Alendronate (Fosamax)
(B) Denosumab (Prolia)
(C) Bevacizumab (Avastin)
(D) 以上皆是
3. 若使用抗骨質疏鬆藥物之病人有牙周病或牙齒根尖病變時，其可能是下列何種疾病之高危險群？
- (A) 口乾症
(B) 口腔黏膜潰瘍
(C) 顎骨壞死
(D) 高蛀牙率

(C) 3 (D) 2 (D) 1

景 錫



佑汝

2.5 毫克
膠囊

GESTRIN
CAPSULE 2.5mg "P.L."

Gestrinone 2.5mg 一周二次
改善子宮內膜異位症相關症狀



六個月療程期間：

- 不影響骨密度 [1]
- Estradiol濃度: 12~208 pg/ml [2][3]
- FSH濃度: unchanged [2][3]
- LH濃度: maximum 12 IU/L [2][3]
- 療程結束後最快30天懷孕 [4][5]

Reference : 1. Fertil Steril. (1996)66:6:911-918 . 2. Repro. Fertil. Dev.(1993).5:103-9 . 3. Fertil Steril. (1989)51:5:939-946 . 4. J Med Assoc Thai (1999)82:1:9-14 . 5. Acta Obst Gynaec Jpa(1988)40:4:459-466



淺談中醫治療骨質疏鬆症

長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院
中醫科系 洪裕強 醫師

世界上每個人活的夠久，都會面臨「骨質疏鬆症」的問題。根據中華民國骨質疏鬆症學會於 2008 年至 2011 年骨質密度檢測巡迴車研究計畫的統計資料顯示，全台灣不分男女約有 31% 有骨質疏鬆症的問題。停經後婦女因女性荷爾蒙雌激素濃度下降，以致體內保骨素抑制蝕骨細胞活力的作用不足，造成蝕骨細胞作用的速度大於成骨細胞，進而導致骨質較停經前快速流失。65 歲以上之台灣城市婦女，19.8 已有一個以上的脊椎體壓迫性骨折。另外，內政部 2015 年簡易生命表的公告也顯示，國人平均壽命 80.2 歲，其中男性 77.01 歲、女性 83.62 歲。年紀愈高齡，骨質疏鬆症的盛行率與嚴重程度也愈高，最終導致骨折而死亡的風險也愈大。世界衛生組織警告，骨質疏鬆症已成為全球人口老化社會僅次於心血管疾病的第二大健康殺手！

2001 年美國國家衛生研究院指出「骨質疏鬆症是一種骨骼異常，其特徵為骨骼強度變差導致於增加骨折的危險性」。以中醫學的角度來看，骨質疏鬆症患者骨頭痠痛與骨質流失和傳統中醫學的「骨痺」或「骨枯」的病名類似。依據藏象學說的理論，骨質疏鬆症與中醫

「腎」的藏象較有關係。中醫學認為生理性的老化，是逐漸腎氣虛弱的過程。傳統醫學認為「腎主骨生髓」，骨頭的發育、生長、骨質強弱、骨髓虛實均與腎的藏象功能有密切的關係。高齡者腎氣虛弱，骨骼強度與骨質密度會變差，患者腰膝痠軟乏力且骨骼脆性增加，容易導致骨折。

根據 2012 年發表骨質疏鬆台灣健保資料庫百萬隨機抽樣的研究論文顯示，台灣骨質疏鬆患者約有 70% 曾使用中醫藥治療，常用的複方如獨活寄生湯 21.4%、左歸丸 17.4%、疏經活血湯 14.4%、加味道遙散 12.2%、龜鹿二仙膠 11.0%，和右歸丸 7.0%；常配伍使用的中藥是杜仲 18.4、續斷 13.5%、丹參 11.5%、牛膝 11.1%、延胡索 9.5%，和骨碎補 7.9%。文獻顯示獨活寄生湯出自唐朝孫思邈《備急千金要方》，由 15 味中藥組成，包括獨活、桑寄生、人參、茯苓、甘草、當歸、芍藥、川芎、熟地黃、桂心、杜仲、牛膝、細辛、防風和秦艽。臨床適應症是腰膝作痛，冷痺無力，屈伸不便。實驗研究顯示獨活寄生湯可以抑制蝕骨細胞 osteoclast 活性以及刺激成骨細胞 osteoblast 分泌 osteoprotegerin，有助於延緩腰椎骨質疏



鬆的病情。左歸丸則由熟地黃、菟絲子、牛膝、龜板膠、鹿角膠、山藥、山茱萸和枸杞子蜜丸，出自明朝張景岳《景岳全書》，具有滋陰補腎，填精益髓的功效，常用於女性停經後骨質疏鬆，骨髓內虧，津液枯涸而骨蒸虛勞，腰膝痠軟之症。龜鹿二仙膠類似左歸丸，是以龜板和鹿角為主要原料，搭配枸杞和人參共四味中藥的處方，具有強健筋骨，補氣生髓的效果，可以補充骨骼“鈣”質流失，防止骨質疏鬆症。《神農本草經》記載杜仲是本草上品，可以「堅筋骨」，治療「腰膝痛」，「久服，輕身耐老。」研究文獻顯示杜仲具有骨頭相關脂肪生成抑製劑和成骨細胞生成增強劑的作用。續斷藥品的外觀有肉有筋，如人的筋在肉中之象，可以促進骨骼形成而「續筋骨」，治「折跌」。

2013年中醫藥治療骨質疏鬆隨機試驗的統合分析研究結果發現，與對照組比較，中醫藥治療組有助於腰椎骨質密度(平均差異值0.07, 95%信賴區間0.01~0.04);若與常規治療骨質疏鬆的西藥比較，中醫藥治療組也有些微改善腰椎骨質密度(平均差異值0.03, 95%信賴區間-0.01~0.08)。2016年的前導型研究則顯示針刺有助於生活品質與緩解疼痛。2017年PLoS One發表的論文則顯示艾灸配合抗骨質疏鬆藥物治療與單一藥物治療比較，艾灸組較能緩解疼痛(VAS score平均差異2分)與改善股骨頸骨質密度(平均差異0.4g/cm²)。針灸腎經和膀胱經的穴位，有助於骨骼經絡氣血循環，改善「不通則痛」的病情。另外，太極拳主張「一靜無有不靜，一動百骸皆隨」，通過導引和吐納呼吸、仰俯，手足屈伸的形體運動，使人體各部氣血流通無阻，從而促進身體的健康，似乎也可以增強肌肉骨骼力量，減少低骨質密度跌倒的風險。綜合上述，中醫藥、針灸與太極拳的輔助治療，有助於骨質疏鬆症患者。

主要參考文獻

- Shih WT, Yang YH, Chen PC. Prescription patterns of chinese herbal products for osteoporosis in Taiwan: a population-based study. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:752837. doi: 10.1155/2012/752837.
- Jin YX, Wu P, Mao YF, Wang B, Zhang JF, Chen WL, Liu Z, Shi XL. Chinese Herbal Medicine for Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JClinDensitom*. 2017;20(4):516-525. doi: 10.1016/j.jocd.2017.07.003.
- Schiller J, Korallus C, Bethge M, Karst M, Schmalhofer ML, Gutenbrunner C, Fink MG. Effects of acupuncture on quality of life and pain in patients with osteoporosis—a pilot randomized controlled trial. *ArchOsteoporos*. 2016;11(1):34.
- Xu F, Huang M, Jin Y, Kong Q, Lei Z, Wei X. Moxibustion treatment for primary osteoporosis: A systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178688. doi: 10.1371/journal.pone.0178688. eCollection 2017.
- Wayne PM, Kiel DP, Krebs DE, Davis RB, Savetsky-German J, Connelly M, Buring JE. The effects of Tai Chi on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(5):673-80.

自我測驗題五

1. 有關中醫骨質疏鬆症的敘述，下列何者正確？
 - (A) 傳統病名骨枯
 - (B) 臟象與腎有關
 - (C) 治法填精益髓
 - (D) 以上皆是
2. 下列中藥何者是治療骨質疏鬆症龜鹿二仙膠的組成藥物？
 - (A) 龜板
 - (B) 鹿角
 - (C) 枸杞



- (D) 人參
- (E) 以上皆是

3. 台灣健保資料庫研究顯示台灣中醫師治療骨質疏鬆症最常配伍使用的中藥，且具有骨頭相關脂肪生成抑制劑和成骨細胞生成增強劑作用的中藥是下列何者藥物？

- (A) 杜仲
- (B) 人參
- (C) 骨碎補
- (D) 補骨脂

1.(D) 2.(E) 3.(A)

醫學





肌少症：影像的應用

高雄長庚風濕免疫科

陳英州 醫師

骨骼肌是身體分布最廣的組織之一。肌肉本身有可塑性，視情況增加或減少質量。肌肉減少會隨年齡，疾病或不使用而減少。

肌少症是肌肉減少而引起功能障礙的疾病，是很多疾病預後不好的危險因素。肌少症會造成活動減少、骨質疏鬆症、跌倒、住院天數增加、再住院、增加開刀併發症及死亡。

惡病質 (cachexia) 是因慢性病而流失肌肉，脂肪或兩者都流失的疾病。惡病質會影響存活，如慢性阻塞性肺疾若合併惡病質死亡率為 10–15%，若是心衰竭或慢性腎病合併惡病質，死亡率會達到 20–30%，如果是癌症合併惡病質，死亡率更高達 80%。

虛弱 (Frailty) 是降低體內平衡環境儲量的疾病。常合併肌肉質量減少及流失。

肌少症是造成虛弱主要原因。最近肌少症的定義有一定共識，就是降低力量及耐力，降低生理功能同時伴隨著年齡增加的依賴性及死亡。肌少症的盛行率隨年齡增加而增加。70 歲約有 5-13%，80 歲達到 11-50%。社區的族群為 5%，而住院病患可達 25%。在 2010 年約 5000 萬人有肌少症，到 2050 年則可達 2 億人。在 2000 年，肌少症直接的醫療支出為 185 億

美金，每降低 10% 肌少症，可減少 11 億美金的醫療支出。

肌少肥胖症 (Sarcopenic Obesity) 是同時合併肌少和肥胖症。很多研究顯示肌少肥胖症會合併行動不便，代謝症候群，住院天數增加及死亡等。且這些和肌肉流失及脂肪堆積等會形成惡性循環。肌肉質量通常在 20 歲年輕人達到巔峰，50 歲以後每年以百分之一的速度下降。在年輕人肌肉質量占 50% 身體重量，到 80 歲時只剩下 25% 身體重量。雖然肌肉質量減少和肌肉力量減少彼此相關，肌肉力量減少的程度是肌肉質量減少的 2~4 倍，且是預後不好的危險因子。肌肉品質是決定肌肉力量的重要因素。

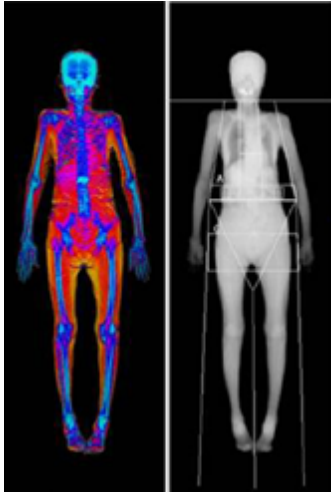
< 影像檢查 >

雙能 X 線吸收儀 dual X-ray absorptiometry (DXA)

雙能 x 線吸收儀檢查是以 2D 技術，測量肌肉和脂肪質量。測量軀幹時，其淨身體質量和肌肉質量並不完全相同。相對的如過是測量四肢的肌肉質量，其準確性則較高。雙能 x 線吸收儀的優點是可做全身身體質量的評估。評估肌肉和脂肪的參數，如脂肪和肌肉的比值，



全身脂肪質量和下肢肌肉質量比質，可作為某些臨床評估的需要。亞洲肌少症共識定出肌肉量在男性若 ≤ 7.0 公斤 / 公尺²，女性 ≤ 5.4 公斤 / 公尺² 為肌少。(圖一) 雙能 x 線吸收儀檢查結果可能因為胃腸問題或顯影劑因素而形成假陽性。



Measure	Result	YN %ile	AM %ile
Total Body % Fat	29.1	32	
Fat Mass/Height ² (kg/m ²)	4.85	14	
Android Gynoid Ratio	0.73		
% Fat Trunk/% Fat Legs	0.73	46	
Trunk/Limb Fat Mass Ratio	0.95	78	
Est. VAT Mass (g)	251		
Est. VAT Volume (cm ³)	271		
Est. VAT Area (cm ²)	52.0		
Lean Indices:			
Measure	Result	YN %ile	AM %ile
Lean/Height ² (kg/m ²)	11.5	1	
Appen. Lean/Height ² (kg/m ²)	4.23	1	

圖一 . 86 歲婦女四肢的肌肉質量為 4.23(kg/m²)，顯示肌肉質量減少。

超音波

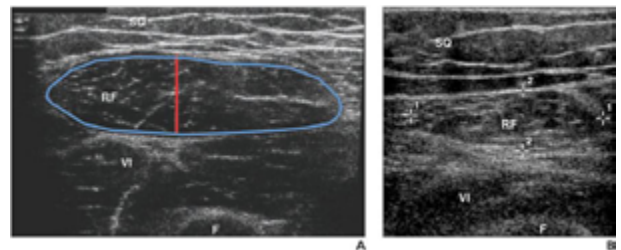
超音波是廉價，方便且可反覆使用的評估工具。過去被應用在很多橫斷及縱貫的研究。常被評估的指標包括肌肉厚度及質與量。藉著測量肌肉強度回音可以用來計算肌肉的品質。超音波的測量可預測肌肉的強度。這些測量可在治療後 6 週看出來有無改善。有些研究顯示藉由測量肌肉厚度，超音波可追蹤肌少症治療之成效，事實上肌肉厚度和肌肉收縮力有相關。

超音波也可看出肌肉結構的改變，藉由全景螢幕攝影，我們可看見肌肉的橫切面及體積，其準確度不亞於核磁造影。

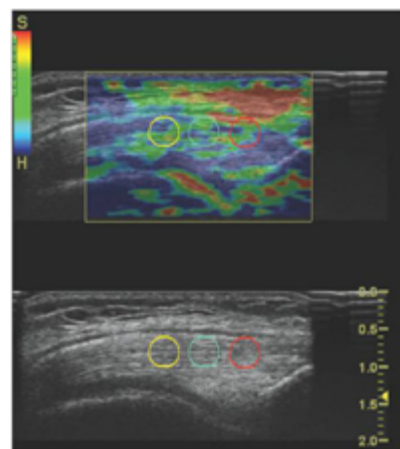
有些研究顯示肌少症最早的變化在大腿，特別是股四頭肌，超音波在最初篩檢病人上，扮演重要的角色。

超音波回音強度 (Echo intensity)

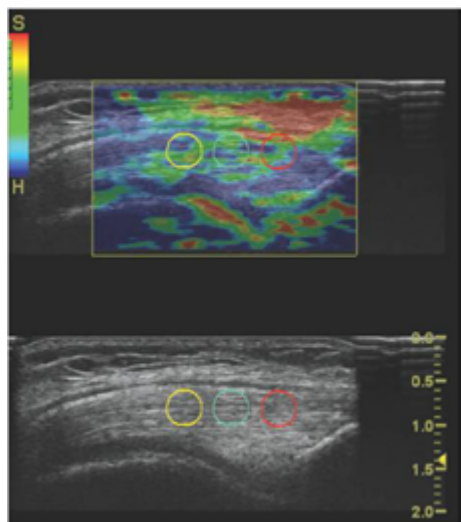
- 超音波強度的數值和組織組成有關，尤其是肌肉間的結締組織，可用超音波評估，所以超音波強度可作為肌肉品質評估的依據 (圖二)。不管任何年齡，股直肌的超音波回音強度和肌肉力量有關。其他的肌肉指標包括彈性纖維儀的硬度變化 (圖三，四，五)，肌肉活動度，肌肉為血流，肌肉纖維束長度，羽狀結構等評估。



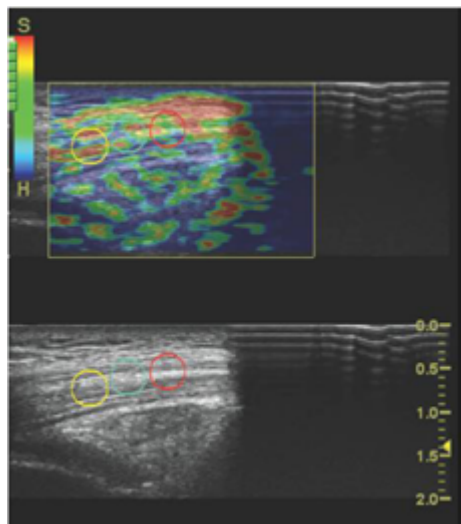
圖二 . A. 超音波測量股直肌的厚度及橫切面。B. 46 歲皮肌炎患者，核磁造影顯示股直肌無肌肉萎縮無發炎反應。然而超音波顯示肌肉回音增加，表示肌肉力量減少。



圖三 . 股四頭肌肌腱的彈性纖維超音波。第一型顯示肌腱均勻且較硬。



圖四．股四頭肌肌腱的彈性纖維超音波。第二型顯示肌腱不均勻的跡象。



圖五．股四頭肌肌腱的彈性纖維超音波。第三型顯示肌腱不均勻且結構損傷。

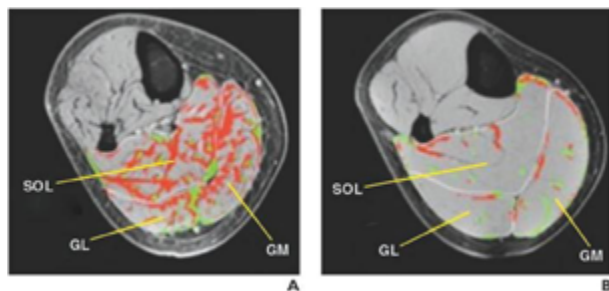
超音波的缺點包括技術層次，如探頭擺位的一致性，肌肉壓迫的程度，肌肉是在休息狀況或收縮狀況等。但是，整體而言，超音波仍是可信賴的檢查工具。

核磁造影

核磁造影就如電腦斷層和超音波一樣，可以看見肌肉的橫切面及體積，也可評估肌肉型態和肌肉的分布狀況。核磁造影在肌肉質的流失，不正常的水腫，脂肪化或纖維化的評估有

其獨的優點。隨著年紀的增加，脂肪及纖維化組織慢慢在肌肉層堆積。當肌肉的脂肪達三分之一，肌肉強度就會逐漸減少。同時，肌肉纖維化除了降低強度，也降低彈性，降低血流，及增加肌肉萎縮的程度(圖六)。

核磁造影可顯示肌肉收縮的程度及彈性，藉由傳統核磁造影，局部肌肉水腫，萎縮及脂肪浸潤可清楚判斷出來。而 2-point Dixon-based technique 可定量肌肉的脂肪含量。chemical shift-based water-fat separation techniques 可定量停經後婦女的小腿，下背痛病患脊椎旁肌肉的脂肪浸潤。MR spectroscopy 則可定量出其他傳統核磁造影所檢查不出的肌肉細胞內的脂肪。



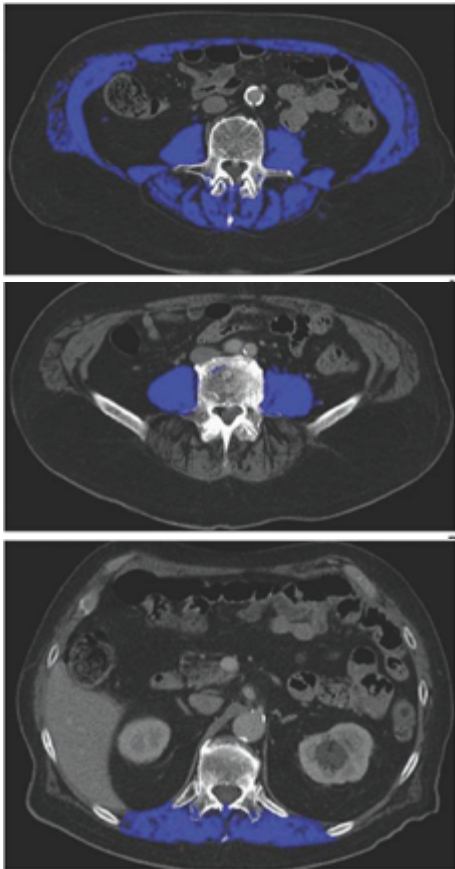
圖六．小腿的核磁造影影像。A. 83 歲婦女。顯示小腿充滿結締組織纖維化(紅色)脂肪(綠色) SOL = soleus muscle, GL = lateral gastrocnemius muscle, GM = medial gastrocnemius muscle. B. 32 歲婦女其纖維化及脂肪浸潤較少。

電腦斷層

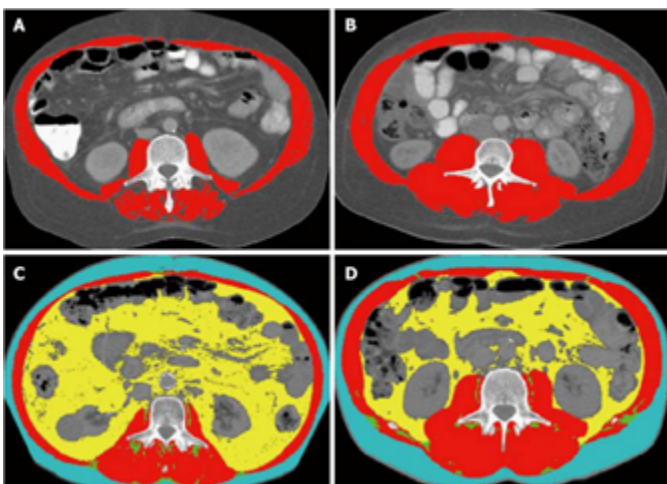
常規的電腦斷層會偵測身體質量組成，只是一般沒有進一步分析。

肌肉是身體最多蛋白質貯積的地方，所以肌肉的質量和品質可做為身體生理狀況的標記。有以下理由 1. 評估虛弱症；2. 評估肌少症；3. 評估肥胖病人的肌少症；4. 追蹤病患的肌肉變化。(圖七、八)





圖七 .83 歲男性。A. 電腦斷層在腰椎第三節顯示軀幹的肌肉狀況。B. 腰椎第四節主要在測量腰方肌。C. 電腦斷層在胸椎第十二節顯示脊椎旁肌肉狀態。



圖八 . 電腦斷層在腰椎第三節顯示軀幹的肌肉狀況。A,C 為肌少症，B,D 為正常肌肉狀況

表一

Imaging Assessment of Sarcopenia	Commonly Used Parameters	Comments
Whole-body dual x-ray absorptiometry	Whole-body lean mass, appendicular lean mass, appendicular lean mass / height squared	Allows simultaneous measurement of whole-body fat mass and whole-body bone mass
Ultrasound	Muscle size (CSA, volume), muscle echo intensity	Other parameters of interest: muscle stiffness, mobility, microvasculature, fascicle length, pennation, belly gearing
MRI	Muscle edema, atrophy, fatty infiltration, muscle size (CSA, volume), muscle adipose tissue content	Although usually used to measure focal muscle groups, has been used to measure whole-body lean mass; MR spectroscopy is promising application
CT	Muscle size (CSA, volume), muscle attenuation	Allows simultaneous measurement of visceral and subcutaneous fat

結論

隨著年齡增加，肌少症逐漸增加。肌少症是身體狀況預後不佳的危險因子。其中，影像的評估是可行的生物預測指標。

參考文獻

1. Mehmet A. Teberet et al. J Ultrasound Med 2015; 34:671-677
2. Aldo J Montano-Loza. World J Gastroenterol 2014 July 7; 20(25): 8061-8071
3. Robert D. Boutin et al. AJR:205, September 2015

自我測驗題六

1. 亞洲肌少症共識定出女性肌少症的定義為何？肌肉量
 - (A) 女性 ≤ 5.4 公斤 / 公尺
 - (B) 女性 ≤ 7.0 公斤 / 公尺
 - (C) 女性 ≤ 6.4 公斤 / 公尺
 - (D) 以上皆非
2. 股四頭肌肌腱的彈性纖維超音波，第三型的定義為何？
 - (A) 肌腱不均勻且結構損傷
 - (B) 肌腱不均勻，結構正常
 - (C) 肌腱均勻且較硬
 - (D) 以上皆非

3. 核磁造影影像當肌肉的脂肪達多少比例時，
肌肉強度就會逐漸減少

- (A) 五分之一
- (B) 四分之一
- (C) 三分之一
- (D) 二分之一

1.(A) 2.(A) 3.(C)

解答





骨質疏鬆於男女之異同

中山醫學大學泌尿科
台灣男性學會副秘書長
王紹全 醫師

前言

世界衛生組織 (WHO, World health organization) 已認定骨質疏鬆症是全球僅次於冠狀動脈心臟病的重要疾患，而隨著台灣人口老化速度已達世界第二位，骨質疏鬆症也成為流行病學及國民健康之重要議題。國民健康署的調查顯示，骨質疏鬆症是 65 歲以上老人常見慢性病的第四位。骨質疏鬆症與骨折之相關性之大，近期的研究也呈現台灣髖骨骨折發生率是亞洲區第一名，全世界第九名 [1]。

這種疾病對整體健康、行動及獨立生活能力造成重大威脅，然而傳統上大多數男性認為骨質疏鬆症是「婦女的疾病」。事實上，骨質疏鬆症這種「沉默的疾病」在發展的過程中因為沒有任何症狀，直至出現骨折，在高齡男性人數不斷增長的社會，男性骨質疏鬆症顯得更為重要 [2]，本篇文章將探討骨質疏鬆症在男女之異同。

骨質疏鬆症簡介

世界衛生組織於 1994 公佈成年人骨質疏鬆症的定義為「一種因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並使骨折的危險性明顯增高」[3]。骨質疏鬆症一般分為原發

性與繼發性，因為持續性骨質流失，骨頭變得易碎、有孔洞，易導致身上各處骨折，甚至癱瘓。風險評估與檢查以理學檢查 (現在與年輕時身高差異；體重資料 - 台灣人骨質疏鬆症自我評量表 Osteoporosis Selfassessment tool for Taiwanese (OSTAi)；牆與頭枕部間距 (wall-occiput distance, WOD)；肋骨下緣與骨盆間距 (rib-pelvis distance, RPD))；骨代謝指標 (合成指標 osteocalcin, PINP；吸收指標 CTX, NTX)；骨折風險評估工具 (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX)；骨小樑指數 (Trabecular Bone Score, TBS) 及胸腰椎單純 X 光影像等，而目前診斷仍以中軸型的雙能量 X 光吸收儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 測定之骨密度 (bone mineral density, BMD) 為準 [1, 4-6]。男性骨質疏鬆症及相關骨折與女性之異同可由下列方向了解：

流行病學及病理生理機轉

眾所皆知骨質疏鬆症會隨著年紀增加而加重，15% 的白種人 50 多歲起會出現症狀，80 歲以上則會提高到 70% [7]；此病亦多見於女性甚於男性患者，篩檢已開發國家中發現 2% - 8% 男性及 9% - 38% 的女性確診罹患骨質疏鬆症，開發中國家的發病率則尚不明朗 [8, 9]。



2010 年，歐洲有將近 2200 萬女性患者和 550 萬左右男性患者，在美國則有 800 萬女性和 100-200 萬男性患者 [8, 10, 11]。本土資料依據 2005-2008 年國民營養調查報告指出 50 歲以上男女骨質疏鬆症盛行率分別為 23.9% 及 38.3% [1]。

骨折在兒童及青少年期較常見於男性且為週邊骨，這是因為生活型態及外傷模式不同所致 [12]，對於大多數人而言，骨密度在二十歲至三十歲之間達到高峰，中年過後骨質疏鬆症相關骨折則較常見於婦女，這樣的差異是因為受到青春後期後雄性激素影響，男性的骨骼較大，骨質流失開始較晚且較緩慢，在達平均巔峰骨骼質量後，依據不同部位，每年流失約 0.5-2% [13, 14]。而女性骨質流失最快的時期是停經後五年間，脊椎密度平均每年減少 3-6%，超過 50% 年過 80 歲的女性會有骨折的經歷。所以骨質疏鬆症在男性的發病率比女性低。但是，在年老時髖骨骨折之發生率趨勢男性與女性無異，僅是慢了 10 年 [15]。

分類之異同

骨質疏鬆症可分為原發性骨質疏鬆症與繼發性骨質疏鬆症。原發性骨質疏鬆症一般由與年齡相關的骨質流失導致（亦稱為老年性骨質疏鬆症，senile osteoporosis），或者為原因不明（特發性骨質疏鬆症，idiopathic osteoporosis）。特發性骨質疏鬆症這一詞語通常僅限用於七十歲以下的男性；對於年紀在七十歲以上的男性，則將年齡相關的骨質流失 - 老年性骨質疏鬆症視作患病的原因 [2]。

骨質疏鬆症的危險因子

骨質疏鬆症的危險因子包括女性性別、過早停經、種族差異（白人和亞洲人） [16]、矮小身材、家族病史等先天因素；抽菸、酗酒、

活動量不足、維生素 D3、缺乏營養不良等後天生活方式。在繼發性骨質疏鬆症中，骨質流失是由於某些疾病或藥物所致，這些在男女性方面皆然。男性繼發性骨質疏鬆症的最常見原因，包括服用糖皮質激素藥物、性腺機能減退（睪固酮缺乏或低下）、腸胃吸收疾病、甲狀腺疾患、高鈣尿症、抗癲癇藥物使用及行動受限 (immobilization)[17-22]。美國內分泌協會於 2012 發表之「男性骨質疏鬆症臨床指引」列出男性骨折危險因子（表一），也相當程度代表男性骨質疏鬆症風險 [23]。

髖關節骨折及預後之異同

根據研究顯示，2000 年世界上約有 350 萬男性骨折（14% 在髖關節；10% 在前臂骨，16% 在脊椎骨，5% 在肱骨，其他部位佔 55%） [24]。五十歲以上的男性終其一生骨折風險為 13 ~ 30% [25]。台灣研究發現 50 歲之後有骨質疏鬆症的人在其一生之中有高達 60% 的骨折機會，而這些骨折常發生在髖關節、脊椎及手腕處，並可能使人永久性殘障 [26]。骨折併發症中最嚴重的為髖關節骨折，雖然髖部骨折發生之男女比因地域而有所不同，白種人約為 3~4:1，而亞洲男女比則接近 1:1 [27]。發生髖關節骨折之男性比女性更可能因併發症死亡（約 2~3 倍） [28]，台灣研究估計一年內之女性死亡率約為 15%，男性死亡率則高達 22% [26]。造成這一現象的原因可能是：與老年女性相比，老年男性出現髖關節骨折的時候，平均年齡相對較高。此外男性在骨折後恢復自主生活的能力比女性還差 [29]，可是男性接受骨質疏鬆的相關照護卻相當低。在 1~5 年的長期追蹤下，相較於女性之 71%，只有 27% 的男性接受骨質疏鬆的治療，其中 67% 的治療只限於鈣片和維他命 D 的補充 [30]。



結論

與女性骨質疏鬆症相比，男性骨質疏鬆症的研究較少。兩者在流病、發生原因、危險因子、臨床症狀上可謂大同小異，生活方式（抽菸與酒精攝取）與荷爾蒙變化（雄性激素去勢療法與年老所致睪固酮低下）可能是探討男性骨質疏鬆症時需注意之處，另外在骨折後醫療照護上，應特別關注男性之需求。

TABLE 1. Summary of risk factors for fractures in males (4)

Risk factor	No. of studies	OR	95% CI		P value	I ^{2a}
			LL	UL		
Age						
Age (continuous variable) ^b	11	1.12	1.07	1.18	0.00	87
Age (every 5–10 yr) ^c	6	1.29	1.17	1.43	0.00	52
Age >70 ^d	5	1.52	1.11	2.08	0.01	69
Race (vs. White)						
Black	3	0.69	0.57	0.85	0.00	91
Hispanic	2	1.05	0.62	1.78	0.84	60
BMI						
BMI (all studies)	23	0.89	0.83	0.96	0.00	71
BMI (quintile or 1 so increase)	18	0.77	0.68	0.87	0.00	62
BMI (1 kg/m ²)	5	1.01	0.95	1.08	0.76	66
Alcohol (daily or >10 drinks/week)	22	1.28	1.08	1.53	0.01	81
Smoking (current)	27	1.49	1.29	1.72	0.00	54
Chronic corticosteroid use (various definitions)	8	1.29	1.03	1.61	0.03	38
Prior fracture	9	2.08	1.57	2.77	0.00	75
Parental fractures						
Fracture, father	2	1.18	0.70	1.98	0.54	NA
Fracture, mother	2	1.32	0.97	1.81	0.08	NA
Fracture, parents	1	1.30	1.00	1.69	0.05	NA
History of falls within the last year	7	2.11	1.44	3.10	0.00	83
Hypogonadism (all studies)	8	1.76	1.37	2.26	0.00	85
Hypogonadism (nonpharmacological)	4	2.77	1.30	5.87	0.01	51
Hypogonadism (drug-induced)	4	1.53	1.19	1.96	0.00	91
Kidney stones	2	0.53	0.35	0.80	0.00	NA
History of stroke	4	3.73	1.75	7.92	0.00	73
DM	8	1.57	1.14	2.15	0.01	77
Asthma	2	1.01	0.56	1.84	0.96	56
Cardiovascular disease (CHF/MI)	6	1.07	0.86	1.33	0.55	86
Dementia	2	2.84	0.93	8.64	0.07	97
Osteoarthritis	4	1.03	0.57	1.88	0.91	87
Rheumatoid arthritis	5	1.46	0.97	2.19	0.07	60

NA, Not applicable (I² is not meaningful if the number of studies is less than three); CHF, congestive heart failure; DM, diabetes mellitus; LL, lower limit; MI, myocardial infarction; OR, odds ratio; UL, upper limit.

^a I² statistic is defined as the proportion of heterogeneity not attributable to chance or random error.

^b Age as a continuous variable reflects that the OR represents increases in odds per year of age.

^c OR (95% CI) for studies: 5 yr = 1.41 (1.12–1.78); 7.7 yr = 1.16 (1.03–1.31); 10 yr = 1.39 (1.15–1.67).

^d Age >70 is compared vs. age ≤70 in studies with mean age of 40–80.

摘錄自美國內分泌協會之「男性骨質疏鬆症臨床指引」Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jun;97(6):1802-22.



參考文獻

1. 方耀凡、吳至行、宋永魁及台灣成人骨質疏鬆症防治指引編輯小組：台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引。台灣：台北，2017。
2. Osteoporosis in Men. National Institutes of Health Osteoporosis and Related Bone Diseases National Resource Center. NIH Pub. Jan. 2015. No. 15–7885–E.
3. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser. 1994;843:1-129.
4. Kanis JA et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1997; 7:390–406.
5. Kanis JA et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 527–536.
6. Siris ES1, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, Watts NB. *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1439-43.
7. Chronic rheumatic conditions. World Health Organization. 18 May 2015.
8. Wade, SW; Strader, C; Fitzpatrick, LA; Anthony, MS; O'Malley, CD. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. *Archives of osteoporosis*. 2014; 9(1):182.
9. Handa, R; Ali Kalla, A; Maalouf, G. Osteoporosis in developing countries. *Best practice & research. Clinical rheumatology*. August 2008; 22(4):693–708.
10. Svedbom, A; Hernlund, E; Ivergård, M; Compston, J; Cooper, C; Stenmark, J; McCloskey, EV; Jönsson, B; Kanis, JA; EU Review Panel of, IOF. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of osteoporosis*. 2013; 8(1-2):137.
11. Willson, T; Nelson, SD; Newbold, J; Nelson, RE; LaFleur, J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature.. *Clinical epidemiology*. 2015; 7:65–76.
12. Donaldson LJ, Reckless IP, Scholes S, Mindell JS, Shelton NJ. The epidemiology of fractures in England. *J Epidemiol Community Health*. 2008; 62:174–180.
13. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995; 98:76S–88S.
14. Binkley N, Adler RA. Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) in men. In: Orwoll ES, Bilezikian JP, Vanderschueren D, eds. *Osteoporosis in men*. San Diego: Academic Press. 2010; 525–540.
15. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984; 74:1374.
16. Melton LJ (2003). "Epidemiology worldwide". *Endocrinol. Metab. Clin. North Am*. 32(1): 1–13.
17. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995; 16:87.
18. Kelepouris N, Harper KD, Gannon F, et al. Severe osteoporosis in men. *Ann Intern Med* 1995; 123:452.
19. Seeman E, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977.
20. Diamond T, Smerdely P, Kormas N, et al. Hip fracture in elderly men: the importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. *Med J Aust* 1998; 169:138.
21. Scane AC, Francis RM, Sutcliffe AM, et al. Case-control study of the pathogenesis and sequelae of symptomatic vertebral fractures in men. *Osteoporos Int* 1999; 9:91.
22. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, et al. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1861.
23. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS, Endocrine Society. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jun;97(6):1802-22.
24. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006; 17:1726–1733.
25. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009; 301: 513–521
26. 蔡克嵩、林瑞模、吳至行及台灣成人骨質疏鬆症防治指引編輯小組：台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引。台灣：台北，2007。
27. Castro da Rocha FA, Ribeiro AR. Low incidence of hip fractures in an equatorial area. *Osteoporos Int*. 2003; 14:496–499.
28. Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS,



Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S 2010 Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 152:380–390.

29. Schurch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1935-42.
30. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Eggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. 2002 ; 162: 2217-22.

女性。

- (D) 多數男性有接受後續骨質疏鬆的相關照護，包括鈣片和維他命 D3 的補充。

自我測驗題七

1. 有關骨質疏鬆症在流行病學及病理生理機轉上之性別異同何者有誤？
- (A) 50 歲以上男女骨質疏鬆症盛行率分別為 23.9% 及 38.3%。
- (B) 男女骨密度在二十歲至三十歲之間達到高峰。
- (C) 女性骨質流失最快的時期是停經後五年間。
- (D) 男性在年老時髖骨骨折之發生率與女性無異，但是慢了 20 年。
2. 男性骨質疏鬆症風險因子不包括：
- (A) 抽菸、酗酒。
- (B) 腎臟結石疾病。
- (C) 家族病史。
- (D) 性腺機能減退（睪固酮缺乏或低下）。
3. 男女在髖關節骨折上差異何者正確？
- (A) 男性比女性有更高的併發症死亡率（約 2~3 倍）。
- (B) 一般男性在發生髖關節骨折的時候，平均年齡相對較女性低。
- (C) 男性在骨折後恢復自主生活的能力優於

1.(D) 2.(B) 3.(A)

景 攝





非酒精性脂肪性肝病與骨質疏鬆症之相關性

高雄榮總家庭醫學住院醫師

高雄榮總家庭醫學總醫師

高雄榮總家庭醫學主治醫師

陳弘哲 醫師

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一種常見的肝病，是指脂肪在肝臟中的蓄積 (脂肪變性)，且並非由過量的酒精濫用引起的疾病。在已開發國家，由於體重增加和肥胖已經變得越來越普遍，NAFLD 是一種常見的肝臟疾病。這類病人肝功能血液檢查常常是正常的，有時血清丙氨酸轉氨酶或血清天冬氨酸轉氨酶也會輕度增加。NAFLD 通常與肥胖，中心性肥胖和代謝綜合徵等慢性身體疾病有關。NAFLD 患者缺乏明顯的徵候和症狀使醫生無法早期診斷。在台灣，有研究調查發現 NAFLD 患病率為 11.5% [1]。此外，NAFLD 已被發現與一些系統性疾病有關，包括心血管疾病，糖尿病和甲狀腺異常疾病 [2]。

骨質疏鬆症是因全身骨頭質量與密度下降，導致未來發生骨折的可能性增加的疾病。直到骨折發生，骨質疏鬆症才有臨床症狀表現。基於雙能量 X 光吸收骨質密度檢查 (DXA) 測量骨密度來診斷，若骨質密度 T 值小於 -2.5 即可診斷骨質疏鬆。骨質疏鬆病人若未來發生髖部骨折，一年內之死亡率女性約為 15，男性則高達 22，死因主要是因為長期臥床引發之感染。西方和東方國家的骨質疏鬆症普遍存在 [3, 4]。然而，與 NAFLD 的臨床表現相似，骨質疏鬆症患者在骨折發生之前經常沒有顯著的臨床

症狀或徵候。因此，骨質疏鬆症的診斷容易被疏忽，且患病率往往被低估。

肝臟可產生許多調節骨代謝途徑的蛋白質。有關 NAFLD 與骨質疏鬆症之間相互作用的研究慢慢開始增加。許多流行病學研究證明，NAFLD 可能是減少 BMD 的風險因素 [5-7]。研究顯示，NAFLD 患者與中老年男性骨質疏鬆性骨折史有顯著相關性 [8]。

NAFLD 與骨質疏鬆症的相關性，推測這可能歸因於以下這幾種機制。第一，骨質疏鬆症的發生可能受 NAFLD 的發炎反應影響。從發炎的肝臟細胞釋放 cytokine 和其他影響骨骼的物質可能導致骨質流失。在幾項研究中觀察到 NAFLD 患者中肝細胞和非實質細胞產生的 TNF- α 產生增加 [9-11]。在 NAFLD 患者中也發現 IL-6 升高 [12]。這些發炎性細胞因子和趨化因子的上升可能與骨質疏鬆症的成因有關。諸如 TNF- α 上升過程與 high bone turnover 和骨質疏鬆症的骨密度下降有關。IL-6 上升與破骨細胞骨活動增加有關 [13]。

第二，維生素 D 缺乏均可在骨質疏鬆症與 NAFLD 病人中發現。有研究發現維生素 D 缺乏會加重 NAFLD，增加大鼠肝臟炎症反應 [14]。在一項病例對照研究中，NAFLD 患者



的血清 25 (OH) D 水平往往有所下降 [15]。維生素 D 缺乏與 NAFLD 之間的顯著關係也在亞洲族群中發現，有研究指出維生素 D 水平與 NAFLD 之相關性尤其在華東地區尤為明顯 [16]。維生素 D 缺乏會導致骨軟化或骨質疏鬆，增加骨質疏鬆症的風險。維生素 D 缺乏與骨質疏鬆症之間的關聯需要進一步的研究。

第三，一些研究指出 NAFLD 和骨質疏鬆患者都不喜歡運動 [17, 18]。身體活動被認為是預防 NAFLD 的一個關鍵機制 [19]。此外，負重式運動可以藉由對細胞刺激產生激素和機械負荷的反應來增加骨密度。

第四，NAFLD 病人容易有 insulin resistance 的狀況，這可能是隨後產生骨質疏鬆症的原因。有研究發現 NAFLD 病人的骨密度低於非 NAFLD 對照組，主要是因為增加胰島素抵抗的機制 [20]。成骨細胞分泌的 osteocalcin 會增加胰島素分泌。但在 NAFLD 患者中可觀察到 osteocalcin 下降的狀況 [21]。因此，我們推測 NAFLD 患者 insulin resistance 與骨質疏鬆症有關。

NAFLD 是一種可治療的疾病，對生活質量產生相當大的影響。因此，早期診斷和治療 NAFLD 可能在預防骨質疏鬆方面發揮作用。需要進一步的前瞻性臨床研究來討論 NAFLD 與骨質疏鬆症之間的關係。

參考文獻

1. Chen CH, Huang MH, Yang JC, Nien CK, Yang CC, Yeh YH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(8):745-52.
2. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Jama*. 2015;313(22):2263-73.
3. Chen P, Li Z, Hu Y. Prevalence of osteoporosis in China: a meta-analysis and systematic review. *BMC Public Health*. 2016;16(1):1039.
4. Cavalli L, Guazzini A, Cianferotti L, Parri S, Cavalli T, Metozzi A, et al. Prevalence of osteoporosis in the Italian population and main risk factors: results of BoneTour Campaign. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):396.
5. Yadav A, Carey EJ. Osteoporosis in chronic liver disease. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2013;28(1):52-64.
6. Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A, et al. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2016;27(6):1967-77.
7. Suzuki K, Takahashi J, Takada H, Kuwayama H. [Osteoporosis associated with chronic liver disease]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2004;62 Suppl 2:728-31.
8. Li M, Xu Y, Xu M, Ma L, Wang T, Liu Y, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(6):2033-8.
9. Campos RM, de Piano A, da Silva PL, Carnier J, Sanches PL, Corgosinho FC, et al. The role of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents: effects of long-term interdisciplinary therapy. *Endocrine*. 2012;42(1):146-56.
10. Carotti S, Vespasiani-Gentilucci U, Perrone G, Picardi A, Morini S. Portal inflammation during NAFLD is frequent and associated with the early phases of putative hepatic progenitor cell activation. *Journal of clinical pathology*. 2015;68(11):883-90.
11. Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, Feldstein AE. Innate Immunity and Inflammation in NAFLD/NASH. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(5):1294-303.
12. Duarte N, Coelho IC, Patarrao RS, Almeida JI, Penha-Goncalves C, Macedo MP. How Inflammation Impinges on NAFLD: A Role for Kupffer Cells. *BioMed research international*. 2015;2015:984578.
13. Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arquivos brasileiros de endocrinologia*



- e metabologia. 2010;54(2):123-32.
14. Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, Melhorn SJ, Morton GJ, Hoofnagle A, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology*. 2012;55(4):1103-11.
 15. Targher G, Bertolini L, Scala L, Cigolini M, Zenari L, Falezza G, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2007;17(7):517-24.
 16. Zhai HL, Wang NJ, Han B, Li Q, Chen Y, Zhu CF, et al. Low vitamin D levels and non-alcoholic fatty liver disease, evidence for their independent association in men in East China: a cross-sectional study (Survey on Prevalence in East China for Metabolic Diseases and Risk Factors (SPECT-China)). *The British journal of nutrition*. 2016;115(8):1352-9.
 17. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(29):3377-89.
 18. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women : interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med*. 2005;35(9):779-830.
 19. Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(6):CD003619.
 20. Pirgon O, Bilgin H, Tolu I, Odabas D. Correlation of insulin sensitivity with bone mineral status in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical endocrinology*. 2011;75(2):189-95.
 21. Sinn DH, Gwak GY, Rhee SY, Cho J, Son HJ, Paik YH, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC, Paik SW. Association between serum osteocalcin levels and non-alcoholic fatty liver disease in women. *Digestion*. 2015;91(2):150-157.

- (C) 傳統 X 光檢查
- (D) 骨骼代謝生化指標
- (E) 血中游離鈣

2. 骨質疏鬆症與非酒精性脂肪性肝病的相關性，下列何者為非？

- (A) 兩者可能都受發炎反應影響
- (B) 兩者可能都有維生素 D 缺乏風險
- (C) 兩者可能都都不喜歡運動
- (D) 兩者可能都有 insulin resistance 的狀況
- (E) 兩者可能都喜歡吃甜食

3. 骨質疏鬆症的 DXA 診斷，下列何者為是？

- (A) T 值小於 -1
- (B) T 值小於 -2.5
- (C) T 值小於 0
- (D) T 值小於 -3

自我測驗題八

1. 臨床上骨質疏鬆症的診斷，下列何者為診斷骨質疏鬆症的標準儀器？

- (A) 雙能量 X 光吸收儀 (DXA)
- (B) 骨質定量超音波

1.(A) 2.(E) 3.(B)

景揚



會刊徵稿

敬啟者：

本訊宗旨為會員再教育，交換研究心得及聯絡會員有關會務之消息。歡迎有關更年期相關之基礎或臨床醫學論文、病例報告、專題報導、參加國際會議心得、醫學歷史等著述，均為本會訊徵稿之對象，歡迎各會員踴躍投稿，期待您的賜稿。

台灣更年期醫學會於 1995 年成立，為非營利組織團體，如今已邁向第科技的快速進展，人類的壽命已大幅延長，伴隨著是台灣人口的快速老化，已超過三百萬的婦女進入更年期，而其中大多數的人並未接受良好的醫療照護，因而嚴重的影響其生活品質並造成許多疾病的發生。

本會長期致力各類婦女保健活動推動，然而光靠學會的力量是不夠的，更需要社會各界的長期支持，歡迎各方賢達的共襄盛舉，以積少成多的力量，讓學會在充足的資源下，更多元化的蓬勃發展，走向國際化，以提供更多婦女朋友更完善的更年期衛教與服務。

您的贊助捐款款項將全數作為台灣更年期醫學會辦理之衛教活動、民眾講座、學術研討會議、網站營運、支持會務運作等之用途，捐助方式如下說明：

投稿須知

- 一、本雜誌為台灣更年期醫學會之刊物，是醫師會員的園地，歡迎醫界同仁踴躍提供與醫學有關之各類著作：包括醫療行政與業務、法令疑義、醫學新知、醫學綜論、臨床、學術報告、醫學評論等，但文責自負。
- 二、各類文章連圖表，以不超過四頁（每頁約 2,000 字）為限，但特約稿例外。來稿文章皆須以中文書寫（橫排）。

三、文內提供之圖片及作者照片印刷解析度須為 300dpi。

四、table 表格篇幅以不超過一頁為限。

五、參考文獻以 20 篇為限。

六、來稿如涉及版權，概由作者自負文責。

七、經本刊刊載之文章，將同步刊登於台灣更年期醫學會網站。

八、論文抽印本，以 PDF 檔方式提供。

九、投稿請將稿件以電子檔寄至學會信箱：
menopausetw@gmail.com

捐款方式

- 請至各家銀行電匯或 ATM 自動櫃員機轉帳，並請於匯款單收據或轉帳交易明細單上註明您的姓名、連絡電話、郵寄地址，再傳真至本會 (02)8750-2799 以便核對登錄，以利開立收據。

■ 帳戶資訊

銀行名稱：合作金庫銀行 復興分行

帳戶名稱：台灣更年期醫學會

本行總機構代號：006

銀行帳號：0914-717-238216

聯絡方式

台灣更年期醫學會秘書處

聯絡專線：(02)8751-3588 分機 220

傳真號碼：(02)8751-2799

聯絡地址：11493 台北市內湖區洲子街 100 號 2 樓



台灣更年期醫學會入會申請書



中文姓名				會員編號		
英文姓名	性別		出生 年 月 日	身分證 統一編號		
學歷				經歷		
證書 字號	醫師證書：醫字第		號			
	專科醫師：專醫字第		號			
其他：			現職			
通訊處				電話	(公)：	
住址					(宅)：	
E-mail					手機：	
						傳真：
會員 類別	<input type="checkbox"/> 基本會員 <input type="checkbox"/> 準會員 <input type="checkbox"/> 相關會員 <input type="checkbox"/> 其他： (說明：)					
貼 相 片 處 (兩吋)	申請人：			(簽名蓋章)		
	介紹人：1.			(簽名蓋章)		
2.			(簽名蓋章)			
理事會審查結果						
備				註		
1. 基本會員：	凡國內外認可之醫學院畢業，取得專科醫師執照，從事更年期及停經後有關之醫療保健工作者。					
2. 準會員：	凡國內外認可之醫學院畢業，取得醫師執照，從事更年期及停經後有關之醫療保健工作者。					
3. 相關會員：	凡國內外認可之醫學相關科系畢業，從事更年期及停經後有關之醫療保健工作者。					
4. 基本會員及準會員請附相關證書影本；相關會員請附畢業證書影本						
				申請號碼		

滋骨[®] 加強 咀嚼錠

BIO-CAL[®]

PLUS Chewable Tablets

最接近骨骼的鈣質成份—**磷酸鈣**
添加**維生素D₃**，強化鈣磷吸收



產品介紹

每日服用，有效預防鈣質與維生素D缺乏的骨質疏鬆症

產品有效性

含磷酸鈣，最接近骨骼成份；含維生素D₃，幫助鈣磷於腸道吸收

產品安全性

每日磷補充量屬安全劑量，未影響血鈣濃度；不含碳酸，不引起脹氣副作用

產品應用

搭配骨鬆藥物，有效預防與治療骨質疏鬆症

每錠含

- 磷酸鈣(有效鈣 450mg).....1203mg
- 維生素D₃.....330IU

用法用量

- 每日2-3錠，飯後使用，請嚼碎服用

適應症

- 預防鈣質與維生素D缺乏症，如骨質疏鬆症
- 使用前詳閱說明書警語及注意事項

台灣東洋藥品工業股份有限公司台北分公司
地 址：115台北市南港區園區街3-1號3樓之1
諮詢專線：0800-222166

衛部藥製字第 058237 號
北市衛藥廣字第105050361號



台灣更年期醫學會

The Taiwanese Menopause Society

More info
www.menopause.org.tw