

# 骨質疏鬆症治療的臨床實踐

林口長庚醫院 腦神經外科 陳科廷

## 骨骼生物學 (Bone biology)

成人骨骼中主要有三種細胞—硬骨細胞 (osteocyte)、成骨細胞 (osteoblast) 及噬骨細胞 (osteoclast)。成骨細胞源於硬骨原始幹細胞 (osteoprogenitor stem cell)，噬骨細胞源於造血細胞 (hemopoietic cell)，當成骨細胞被自己分泌的骨基質 (含膠原與醣蛋白) 圍繞之後，即成為硬骨細胞。成骨細胞透過軟骨骨化或骨折癒合製造骨骼，其活化仰賴許多訊號因子：如乙型轉化生長因子 (TGF- $\beta$ )，骨型態蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMP; 主要是BMP-2) 等。一群成骨細胞共同形成的功能性單位稱為骨單位 (osteon)，所分泌的胞外基質主要由第一型膠原蛋白 (collagen type I) 交織而成，這些膠原蛋白基質和數種其他蛋白形成骨基質 (bone matrix)，再經過礦化作用成為成熟骨骼 (mature bone)。而處在成熟骨骼中的成骨細胞則會轉變成較無合成活性的硬骨細胞，不同硬骨細胞間透過細長網狀分佈的骨小管 (canaliculi) 互相連接聯絡，其主要功能是對於機械負重及代謝活性增加有所反應，因此，長期不活動、使用類固醇及缺氧等，都會造成硬骨細胞凋亡 (apoptosis)。

噬骨細胞為多核細胞，主要功能在維持骨骼恆定，修復及代謝，透過分泌酸性物質及膠原蛋白酶促進骨質分解及移除。因此，成骨細胞與噬骨細胞在骨骼恆定中扮演陰陽協調的角色，在生長發育時期成骨多過噬骨，而在成年晚期噬骨細胞活性逐漸超越，即是骨質疏鬆症

(osteoporosis) 的主要成因。

巔峰骨密度 (Peak bone density)：要理解低骨密度可能造成的影響，必須先瞭解骨骼正常的健康狀態。巔峰骨質量 (peak bone mass, PBM) 代表成熟骨骼內含有多少硬骨組織，這個概念是理解骨質疏鬆症成因的基礎。骨骼質量 (bone mass) 可能受種族、性別、營養狀態、運動、內分泌機能及環境因子影響，基因與家族史是決定巔峰骨質量的主要決定因子。一般來說，人一生中PBM約在25歲達到巔峰，接著就會緩緩下降，而前述各項因子即影響了下降曲線的速度與幅度。停經後女性的骨質量下降速度較男性快，然而到了七、八十歲之後，男女性在骨質量則可能降至接近相同數值<sup>1</sup>。

## 骨質疏鬆症定義及診斷

骨質疏鬆症美國國家衛生院 (National Institutes of Health, NIH) 最新的定義為：『一種因骨骼強度減弱致使個人增加骨折危險性的疾病』。骨骼強度 (bone strength) 則包含骨密度 (bone density) 及骨骼品質 (bone quality)，涵蓋骨骼結構 (architecture)、骨骼代謝 (turnover)、結構損傷堆積 (damage accumulation) 及礦物化程度 (mineralization)<sup>2</sup>。

骨質疏鬆症難以臨床診斷，唯患者若有低創傷性骨折 (low traumatic fracture, or fragility fracture 脆弱性骨折)，需警覺極可能有骨質疏鬆或骨代謝異常之疾病。確診

須仰賴雙能量X光吸收儀 (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA)；測量之骨密度 (bone mineral density, BMD) 為一絕對值 (單位： $\text{g} / \text{cm}^2$ )，再依據健康年輕人之平均值及標準差換算得到相對數值，DXA 報告普遍採用的兩個相對數值為 T 和 Z 值 (T-score and Z-score)；T-score 的對照組為健康年輕男性之平均 BMD，而 Z-score 的對照組為年齡相符參考群體之平均 BMD<sup>1</sup>。使用時機，女性依停經與否，男性依年齡是否大於50歲判斷：停經前婦女或50歲以下男性建議用 Z值，尤其是兒童；停經後婦女或50歲以上男性則建議採用 T值。測量標的為患者之髖部或腰椎，兩者都做更好，若兩處都因骨折而不能測定時，則可用非慣用側前臂橈骨 1/3 處之測定取代。當骨密度所計算出的 T值大於或等於 -1.0 時為正常骨量 (normal)；當 T值介於 -1.0 及 -2.5 之間為骨質缺乏 (osteopenia)，亦稱之為低骨量 (low bone mass) 或低骨密度 (low bone density)；當 T值等於或小於 -2.5 時則診斷為骨質疏鬆症 (osteoporosis)；當合併骨折時稱為嚴重性 (或確定性) 骨質疏鬆症 (severe or established osteoporosis)<sup>2</sup>。

儘管是目前骨質疏鬆症診斷的黃金標準，DXA 仍然有些缺陷，而可能量測出錯誤的骨密度數值，影響臨床判斷。其一，DXA 利用X光穿透特性做測定，受測者體脂肪的分佈可能造成X光能量衰減而低估了骨密度；相反的，受測者體脂肪若較低則可能測得較高之數值；另外，大範圍的主髂動脈壁鈣化、骨刺增生及

壓迫性骨折亦可能高估骨密度，而人工植入物的影響甚至可能使得該部位無法測定骨密度，需找尋替代部位 (如：前臂，股骨)<sup>1</sup>。

### 骨質疏鬆症的檢查與追蹤

骨質疏鬆症的確切發生率很難估計，據美國統計約高達每年150萬次新發生骨質疏鬆性骨折，其中發生在脊椎骨的就佔一半 (75萬次/年)。這樣的發生率比中風和心肌梗塞加起來還要高，因此成為各國國民衛生健康重要議題。1993年，台灣地區流行病統計調查結果發現 65 歲以上之台灣城市婦女，19.8% 已有一個以上之脊椎體壓迫性骨折；男性則為 12.5%。以骨密度狀況推估停經後婦女骨質疏鬆症的盛行率約為 30%。若依 2006年台灣平均壽命女性為 80.8歲及男性 74.6歲推估，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，即使校正因年齡分佈之差別，這樣的流行率已與美國白人相當，屬於高流行率地區。同時，老年人股骨頸骨折一年死亡率可高達20%，一旦發生骨折所需投入的醫療照護費用及社會成本相當驚人，更凸顯篩檢及預防的重要性<sup>2</sup>。

哪些人該接受骨密度檢查呢？依據美國骨質疏鬆症基金會 (National Osteoporosis Foundation, NOF) 2014 指引、2015 年 ISCD 亞太共識、2016 年英國國家骨質疏鬆症指南組 (National Osteoporosis Guideline Group, NOGG) 以及 2016年美國臨床內分泌

專家協會（American Association of Clinical Endocrinologists, AACE），台灣地區的建議如下可粗分成三大類：

**(一)年齡/停經/風險因子：**(1) 65歲以上的婦女或 70歲以上男性、(2) 65歲以下且具有危險因子的停經婦女、(3) 即將停經並具有臨床骨折高風險因子的婦女，如體重過輕、先前曾經骨折、服用高骨折風險藥物、(4) 50至70歲並具有骨折高風險因子的男性。

**(二)不尋常骨折機轉部位/骨折流失相關疾病或藥物：**(1) 脆弱性骨折者(指在低衝擊力下就發生骨折)、(2) 罹患可能導致低骨量或骨量流失之相關疾病者，或所服用藥物和低骨量或骨量流失有相關者。

**(三)治療或追蹤療效：**(1) 任何被認為需要用藥物治療骨質疏鬆症者、(2) 接受治療中，用以監測治療效果者、(3) 有骨密度流失證據而可能接受治療者。

由於男性普遍體格較強壯，擁有較高骨骼質量密度、品質及骨骼微結構（microarchitecture），女性則因停經後喪失女性荷爾蒙（estrogen）保護，使得性別在臨床判斷患者骨質疏鬆的成因上有不同的考量。停經後女性骨質疏鬆的發生約60~80%為自然老化及女性荷爾蒙缺乏，男性骨質疏鬆則有高達65%是次發性原因，因而在男性骨鬆患者必須適當診察病因，包括內分泌異常，全身性發炎疾病等<sup>1</sup>。

## 骨質疏鬆症的預防與治療

治療骨質疏鬆主要在（源於噬骨細胞的）骨質流失和（源於成骨細胞的）骨質生成兩種細胞的活性間取得平衡。治療核心在於改善患者功能及減少骨質疏鬆骨折，而不僅是骨密度數值T值的增加。其核心策略包括非藥物治療和藥物治療兩大類，在使用任何抗骨鬆藥物之前，皆需補充足量之鈣元素與維生素D3、改善生活型式、戒菸戒酒、適當運動（尤其負重運動）及預防跌倒<sup>1</sup>。然而，對於高骨折風險或已發生骨鬆骨折的患者而言，根據NOF與IOF的建議，光是非藥物治療是不夠的，應該要積極使用抗骨鬆藥物治療，因為這些病人在接受藥物治療後其利大於弊。目前已有許多藥物通過大規模臨床試驗可以減少脊椎及其他處之骨折，而其中的許多藥物也可使用於男性或類固醇相關之次發性骨質疏鬆症。

在眾多篩檢骨質疏鬆的問卷中，骨折風險評估工具（Fracture Risk Assessment Tool, FRAX，參考網址：<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=cht>）是由國際骨質疏鬆症基金會（International Osteoporotic Foundation, IOF）和世界衛生組織（WHO）推動，根據受測者臨床資料及病史，估算每個人未來10年的骨質疏鬆症主要骨折風險率（包含脊椎骨折、前臂骨折、髌骨骨折或肱骨骨折）以及髌骨骨折風險率，以提供預防和治療上的參考。經骨折風險評估表估算未來10年的主要骨鬆性骨折的風險或髌骨骨折風險若分別超過 10%或1.5%，屬中度骨折風險；超過

20%或 3%，屬於高骨折風險，應考慮積極治療<sup>2</sup>。

目前臨床常用之抗骨鬆藥物依據其作用機轉，可分為抗骨流失（抑制噬骨細胞）與促骨生成（刺激成骨細胞）兩大類，前者代表性藥物種類為：(1) 雙磷酸鹽類（Bisphosphonate）與 (2) RANKL單株抗體（Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B ligand, RANKL, monoclonal antibody）；後者代表性藥物 (3) Teriparatide 為造骨刺激之藥物。以下分別根據 (1)~(3) 藥物簡述機轉<sup>1,2</sup>。

**(一)雙磷酸鹽類（Bisphosphonate）：**透過改變噬骨細胞細胞膜再生及完整性，使其提早凋亡，從而抑制噬骨細胞活性。臨床有口服與針劑劑型，口服藥物常見副作用包括噁心、胃食道逆流及胃炎，針劑藥物則無此副作用；然而，兩種劑型都可能產生類流感症狀，包含肌痛、關節痛及全身無力等。下顎骨壞死（osteonecrosis of the jaw, ONJ, 發生率約每年10萬分之0.7）<sup>3</sup>與非典型股骨骨折（atypical femoral fracture, AFF, 發生率約萬分之1~10）<sup>4</sup>為較嚴重之副作用，然發生率低，從而臨床判斷仍需考量利弊得失。也由於上述機轉及罕見併發症，臨床上有所謂雙磷酸鹽假期（bisphosphonate holiday, or drug holiday），即針對此類藥物在使用 3-5年後需再次評估患者骨質密度及各項風險而判斷是否能暫停或須繼續治療。

**(二)RANKL單株抗體：**RANK受體（RANK receptor）在噬骨細胞表現，RANK配體（RANK ligand, RANKL）則表現在成骨細胞，當配體與受體結合會促進噬骨細胞分裂和增生，使骨質流失。RANKL單株抗體透過人類單株抗體和成骨細胞上 RANKL結合使其無法和噬骨細胞之RANK相結合，從而減少骨質流失而增加骨密度。因其機轉為抗原抗體之結合，一旦藥物血液濃度下降則藥效就會喪失，因此必須每六個月給予且不能中斷。下顎骨壞死（ONJ）同樣是RANKL mAb用於骨鬆治療的罕見併發症（發生率約每年萬分之4.7）<sup>5</sup>。

抗骨流失藥物相關之下顎骨壞死的預防，在於藥物治療期間患者應盡量避免施行牙科侵入性手術，如拔牙或植牙等。若需手術，應盡量在術前停用藥物 3個月，並等到術後傷口骨癒合（3個月後）才能恢復使用藥物。唯上述建議並不能完全避免顎骨壞死產生之風險。無論使用何種破骨細胞抑制藥物，在藥物治療全程中，患者應保持良好之口腔衛生，建議至少每 6個月做定期口腔檢查及清除牙結石等口腔照護工作，以減少蛀牙與牙周病的產生，並監測是否發生顎骨壞死之情形。

**(三)Teriparatide（商品名：骨穩 Forteo）：**為一由副甲狀腺荷爾蒙第1~34個胺基酸合成具活性的重組蛋白類似劑，機轉為刺激成骨細胞發育及抑制其凋亡，從而增加骨

質量。在動物實驗被報導的併發症為骨肉瘤 (osteosarcoma)，然而在上市之後的追蹤報告，僅有兩例被報導 (發生率約10萬分之1)<sup>6</sup>。

骨質疏鬆症無法快速改善，需要數年時間治療及追蹤。若以DXA追蹤則建議間隔兩年以上，若脊椎骨密度質上升4%或髖部上升6%則為治療成功之佐證；一些骨骼代謝的生化標誌亦可提供更細微的變化 (不在本文討論範圍)。在治療過程中，患者的順應性 (compliance) 非常重要，可透過調整給藥方式，減低可能的副作用，透過充分討論，教育患者維持良好的順應性。此外，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，且累積藥量是若不及一半，就幾乎沒有效果。另外，在使用造骨類藥物，例如以副甲腺素 (Teriparatide) 注射來治療一年至一年半以後，固然可以明顯增加骨密度，但若之後停止治療，不再使用抗流失藥物，兩年半以後，原先增加之骨密度，會幾乎流失殆盡。其它像是選擇性雌激素受體調節劑 (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)、雌激素、RANKL單株抗體等，在停止治療後，骨質量也會有快速流失的情形<sup>2</sup>。

### 骨質疏鬆症患者接受脊椎手術的考量

在任何患者評估要接受脊椎手術前，骨密度都是一項非常重要的因子。由於未發現的骨

質疏鬆可能使得患者在接受脊椎手術後支撐力不足加劇，植入物鬆脫，最終導致治療失敗。因此，仔細的術前評估就非常重要，如前述運用FRAX評估風險，做DXA得到BMD數值，依據脊椎影像分析判斷，提供患者最適切而微創的階段性治療。依據筆者經驗，並非所有影像上有神經壓迫的患者都需要手術治療，適當的搭配藥物、復健、神經阻斷或是脈衝式射頻治療 (pulsed radiofrequency) 以及抗骨鬆藥物使用，往往能循序漸進的緩解患者的背痛或神經根疼痛，進而提升其生活機能與品質，再輔以姿勢矯正及核心肌群訓練，有機會逐漸進入強化肌力與減緩骨質流失之良性循環。若是患者仍有明顯疼痛或神經學異常，由於在這段時間可能接受至少一至兩個月的骨鬆藥物治療，改善了脊椎體內骨骼微環境，使得可能的脊椎手術植入物有更穩定的骨融合環境，進而提高術後成功率與患者滿意度。

### 參考文獻

1. H. Richard Winn. Youmans & Winn Neurological Surgery. R. Patrick Jacob and Matthew Decker: Bone Metabolism and Osteoporosis. 7<sup>th</sup> ed, 2017, Vol 3, Philadelphia, PA: Elsevier, p 2315-22.
2. 黃兆山，方耀凡，吳至行等人：2017 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引。
3. Remy H Blanchaert. “Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw” <https://emedicine.medscape.com/article/1447355->

overview#a6 (最後造訪時間108年1月2日)

4. Pam Harrison. “Long-term Bisphosphonate Use Degrades Cortical Bone” <https://www.medscape.com/viewarticle/883738> (最後造訪時間108年1月2日)
5. Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, et al: The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(11): 4483-92. DOI: 10.1210/jc.2013-1597.
6. 維基百科 [https://en.wikipedia.org/wiki/Teriparatide#cite\\_note-Rizzoli-5](https://en.wikipedia.org/wiki/Teriparatide#cite_note-Rizzoli-5) (最後造訪時間108年1月2日) 🌐

