

Osteoporosis

骨質疏鬆症

Clinical treatment
臨床治療指引

著 者：衛生福利部國民健康署
財團法人國家衛生研究院
中華民國骨質疏鬆症學會
出版機關：衛生福利部國民健康署
出版年月：102年07月

序 Foreword

骨質疏鬆症是停經後婦女與老年人重要健康議題之一，雖然其並無明顯臨床症狀，但會因輕微創傷而引發骨折及相關併發症，嚴重影響病患的生活品質和生命。依據國民營養健康狀況變遷調查報告(NAHSIT 2004-2008)，國內50歲以上股骨頸男性骨鬆盛行率為10.7%、女性為12.1%，若以在腰椎、股骨頸和前臂至少有一部位符合骨質疏鬆症診斷為定義，前述盛行率男性為22.57%、女性為41.17%。

鑑於骨質疏鬆症醫學日新月異，美、英等先進國家相關學會已陸續完成其骨質疏鬆的治療指引，如2010年國際骨質疏鬆症學會(IOS)、2010年美國國家骨質疏鬆症基金會(NOF)、2008年英國國家骨質疏鬆症基金會及2009年新加坡骨質疏鬆症學會，皆出版了最新的骨質疏鬆防治指引並定期就最新醫學資訊進行更新改版，在這些指引中，綜合現代現有的證據醫學，提供臨床醫護人員有關骨質疏鬆症之預防、診斷及治療的參考。因此，本署特別補助財團法人國家衛生研究院集結骨科、婦產科、家醫科、內分泌科、新陳代謝科、風濕免疫科、神經外科、復健科等醫護專業團隊，分工合作搜尋及閱讀相關文獻報告，並參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，做系統性的整理，從骨質疏鬆症的病理生理學、流行病學、診斷及追蹤，到非藥物類和藥物類的預防與治療，歸納出符合台灣實際可行的臨床建議及治療方式，研製具有公信力之骨鬆臨床治療指引，並於2012年補助臺北醫學大學實證研究中心進行指引英譯及投稿於「美國國家臨床指引交換中心(National Guideline Clearinghouse, NGC)」，近期欣聞我國骨質疏鬆治療指引已通過美國NGC審核認可及刊載，為我國實證醫學水準及國際能見度提升，更向前邁進一大步。

今指引付梓之際，感謝參與之工作團隊，因為他們的投入與付出才能讓本指引順利完成。也深切期許此指引之印行，能提供全國保健醫療工作人員有關骨質疏鬆症之預防、診斷及治療的參考，並充分運用，以有效增進國內骨質疏鬆症防治工作之品質。

衛生福利部國民健康署
署長 邱淑媞 謹識

2013年7月



隨著醫療照護的進步，國人平均餘命逐年增加，台灣十分快速地邁入高齡化的社會，而健康老化的議題更日益成為政府衛生政策的重要課題。在諸多老化的議題中，因骨質疏鬆症所伴隨的骨折發生率及後續病患衍生的照顧問題，及對病人與家屬生活照顧品質的衝擊等，如何有效建立骨質疏鬆症臨床診療照護的治療指引，以因應臨床照護及社區防護體系的需求，已是衛生主管單位醫療保健政策中刻不容緩的議案。爰是，2010年在衛生福利部國民健康署的積極徵召下，委由國家衛生研究院主導，號召國內骨質疏鬆症重要的相關專業醫學會，動員各大醫學中心近50位與骨質疏鬆症診療照護相關的各領域專家，以中華民國骨質疏鬆症學會原有的骨鬆指引為基礎，耗時一年與大大小小工作會議不下數十場，結合產、官、學、研及病友與民眾團體的努力，完成國內第一本跨專業領域以實證醫學方法發展成的骨質疏鬆症臨床治療指引。本臨床治療指引，除輔助臨床工作人員對骨質疏鬆症病人的診斷治療照顧及避免再發的預防外，在指引的發展的過程中，並導入國際實證指引發展的原則，結合國內實證醫學與臨床指引之專家共同研訂實際可行之實證指引發展方法，同時，在國健署的支持與國衛院的主導下，更透過跨專業領域及病友團體各權益相關人員間之對話，對釐清當前骨質疏鬆症的防治及臨床病患照護的共識上，均獲致相當實質成果，完成之指引並經未參與指引發展之實證指引及骨質疏鬆症領域專家再進行品質評核，以確保符合各相關領域的品質要求。也從中發掘其他尚待國內醫界進一步投注的研究與人才培訓等事項。

而為加強與國際間交流分享台灣在臨床指引發展的成果，特別是我們與其他英語系國家在臨床照護上較獨特或不同的照護需求，因而，在國民健康署的支持下，由台北醫學大學實證醫學研究中心與中華民國骨質疏鬆症學會合作，召集了原中文指引的作者群，完成原中文指引的英譯，並已申請將英文版指引刊載在美國衛生部醫療照護研究及品質機構（AHRQ）所設的國家/臨床指引交換中心(National Guideline Clearinghouse，NGC)開放供全球查詢，NGC是目前國際上收錄臨床指引曝光度最高也最重要的資料庫。

藉指引中譯英的過程，作者群亦再次針對原中文版內容進行編校修訂，國外的推展經驗告訴我們，符合實證基礎的臨床指引需因應臨床研究不斷地更新，期許在此次指引合作研發的拋磚引玉下，帶動新一波國內迫切需求實務研究的人力與資源的投入，共同為台灣未來建構一個健康老化的基礎。

臺北醫學大學實證醫學研究中心
主任及講座教授

郭耿南

2013年7月

序 Foreword

從二十世紀末起，骨鬆症造成越來越多的骨折及相關併發症，嚴重損及患者的功能和生活品質，甚至造成死亡，受到世界各國重視；二十一世紀以來，世界人口快速老化，平均壽命延長，若未及早診治，未來的骨鬆及相關骨折數目勢必更大量增加，令人擔心。

如何提高大家對骨鬆的認知與預防，如何提醒大家知道骨鬆和很多相關骨折都是可避免的，如何才能及早篩選出高風險病患，以免他們一再地發生骨折，次降低骨折率，都是醫療照護作業的重大挑戰。諸多先進國家如美國、英國、加拿大、荷蘭、法國、德國、北歐及澳洲等，無不擬定對策，合理應用經費，以期得到立竿見影的成效。國際骨質疏鬆症基金會(International Osteoporosis Foundation·IOF)在2012-2013年更提出全球性呼籲—「攔阻骨折—突破脆弱性骨折循環的全球活動」，提高大眾對骨鬆骨折的認知及防治。

骨鬆防治工作的首要任務，在於建構具有共識的臨床治療指引，共識的達成須包括相關衛生單位和各專業醫護人員，如內分泌科、新陳代謝科、風濕免疫科、老年科、骨科、婦產科、家醫科、一般科和公共衛生醫師、營養專家、運動專家、和護理師等，根據各國家醫療保健體系環境，考證實證醫學資料來撰寫，才能完善。目前世界的骨鬆臨床治療指引範例很多，如英國國家健康照護優化研究院(National Institute for Health and Care Excellence·NICE)的「骨質疏鬆症防治臨床指引」；美國國家骨質疏鬆症基金會(National Osteoporosis Foundation·NOF)的「骨質疏鬆症預防與治療臨床指引」；IOF的「歐洲骨鬆診斷、評估與治療臨床指引」等，都是明證。

考量骨質疏鬆症治療指引須涵蓋許多領域，又兼具地域特色，因此由衛生福利部國民健康署積極徵召，由國家衛生研究院主導，參考中華民國骨質疏鬆症學會的骨鬆指引，徵召國內骨質疏鬆症重要相關醫學會及各領域專家，針對重點課題，提出具有實證根據的研究成果分析及建議，完成本臨床治療指引，使本指引具備全面性、本土化、和國際化的特點，不但對國內及國際皆具有創見和實用意義，且提高本國骨鬆防治工作的國際能見度，本指引英文版更順利發表於「美國國家臨床指引交換中心」(National Guideline Clearinghouse·NGC)，推廣效益高，深具代表性。

本指引定期修訂，內容完整詳實，本人謹代表中華民國骨質疏鬆症學會感謝國民健康署、國家衛生研究院及台北醫學大學實證醫學研究中心的合作與指導，更對許多



參與此項工作團隊的學者及學會秘書處的成員，表達感恩和謝意，學會更期待大家多多參考及應用指引內容，共同落實骨質疏鬆症的預防、診斷及治療，嘉惠病患。

中華民國骨質疏鬆症學會

理事長 **楊榮森** 謹識

2013年7月

目錄 Contents

06 第一章 簡介 (Introduction)

第一節 骨質疏鬆症對我國人民健康之衝擊	6
第二節 骨質疏鬆症臨末治療指引的需要性	6
第三節 骨質疏鬆症臨末治療指引發展歷程及版本增修狀態	7
第四節 骨質疏鬆症臨末治療指引涵蓋範圍	7
第五節 骨質疏鬆症臨末治療指引發展單位聲明	7
第六節 骨質疏鬆症臨末治療指引回顧與更新	7
第七節 骨質疏鬆症臨末治療指引發展團隊列表	8
第八節 骨質疏鬆症臨末治療指引同儕評讚及建議	9
第九節 骨質疏鬆症臨末治療指引經費來源	9
第十節 骨質疏鬆症臨末治療指引發展之相關團體代表	9
第十一節 財務與利益衝突聲明	10
第十二節 致謝	10
參考文獻	10

12 第二章 方法學 (Methodology)

第一節 文獻搜尋	12
第二節 證據等級認定	12
第三節 建議形成方法及建議強度	13
第四節 指引應用	13
參考文獻	13

14 第三章 定義、病理生理學 (Definition, Pathophysiology)

第一節 骨質疏鬆症定義	14
第二節 病理生理學	15
第三節 臨床考量	16
參考文獻	18

20 第四章 骨質疏鬆症之流行病學 (Epidemiology)

第一節 骨密度異常之流行病學	21
第二節 骨質疏鬆症相關骨折之流行病學	22
參考文獻	23

26

第五章 骨質疏鬆症之診斷及追蹤 (Diagnosis and Follow up)

第一節	骨質疏鬆症之測量方法	27
第二節	骨質疏鬆症之診斷評估	32
第三節	DXA篩檢適應症與追蹤之建議	36
第四節	臨床危險因子(Clinical Risk Factor, CRF)與十年骨折風險評估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)	40

42

第六章 骨質疏鬆症之預防與治療指引(非藥物類) (Prevention and treatment)

第一節	飲食	43
第二節	運動	53
第三節	生活型態	62
第四節	預防跌倒與護理	65
第五節	骨質疏鬆症的外科治療	83

86

第七章 骨質疏鬆症之預防與治療指引(藥物類) (Prevention and treatment)

第一節	鈣(Calcium)	87
第二節	維生素D(Vit. D)	91
第三節	雙磷酸鹽(Bisphosphonates)	95
第四節	荷爾蒙(Hormone, Tibolone, SERM)	101
第五節	副甲狀腺素(Parathyroid hormone)	109
第六節	锶(Strontium ranelate)	113
第七節	抑鈣激素(Calcitonin)	116
第八節	細胞核kB受體活化因子配體抑制劑(RANKL Inhibitor)	120
第九節	中藥 (Chinese Medicine)	123

圖目錄

圖5-1	亞洲人骨質疏鬆症自我評量表 (Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians, OSTA)	28
圖5-2	牆與頭枕部間距圖、肋骨下緣與骨盆間距圖	29
圖5-3	脊椎骨折X光片半定量分級法	33
圖6-1	跌倒篩檢的評估與處置	66
圖6-2	安全移位方法	73
圖6-3	瞭解上下床(輪椅及使用輔具的安全步驟)	73
圖6-4	跌倒後處置流程圖	79

表目錄

表2-1	Levels of Evidence 證據等級分類建議	12
表2-2	Grades of Recommendation 建議強度分類建議	13
表5-1	常用的骨代謝指標	30
表6-1	日常飲食主要鈣質來源	46
表7-1	常用藥物與其成分	125

第一章

簡介 Introduction

作者：陳榮福

■ 第一節 骨質疏鬆症對我國人民健康之衝擊

有鑑於骨質疏鬆症醫學日新月異，本次版本自針對停經後婦女議題擴大至全體成年民眾為目標，以符合國際之最新進展。其中並不全然考慮國內保險給付問題，因為各國的指引均是實證醫學及公共衛生的全盤考量，健康保險則必須考慮各國的國家財力與政策。同時，骨密度檢測之正確使用與判讀攸關骨鬆防治的推展，為推廣骨密度檢測之正確時機與判讀水準，也摘錄國際臨床骨密度檢測學會(the International Society for Clinical Densitometry, ISCD)的2007年最新版共識^[1]。

本指引的理念與目的是希望能夠綜合現代現有的證據醫學，集眾專家之力，分工合作搜尋及閱讀所有相關文獻報告，或參考先進國家及學術團體已出版的臨床指引，將其做系統性的整理，從而歸納出符合台灣實際可行的臨床建議及治療方式。

■ 第二節 骨質疏鬆症臨床治療指引的需要性

編纂本指引的目標是為能提供臨床醫護人員有關骨質疏鬆症之預防、診斷及治療的參考。醫護人員應針對病人之特性，選擇適合每位病人的最佳策略。本次版本之編定，係以全球主要先進國家的指引如國際骨質疏鬆症基金會(International Osteoporosis Foundation, IOF)^[2]、美國國家骨質疏鬆症基金會(National Osteoporosis Foundation, NOF)2010年版^[3]、英國國家指引2003年版之防治指引^[4]為基礎，並參考亞洲國家的相關



指引如新加坡2009年版^[5]、亞太區指引2006年版^[6]，以及中華民國骨質疏鬆症學會2007年台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引^[2]，以結合台灣骨質疏鬆症流行現況制定適合於國人使用與參考的最新指引。

■ 第三節 骨質疏鬆症臨床治療指引發展歷程及版本增修狀態

為凝聚治療共識，並傳承臨床經驗，中華民國骨質疏鬆症學會為配合國衛院及國健署推動方案，於2010年1月19日舉辦「骨質疏鬆症治療與處理共識」會前會，確立共識之主題與發展原則，並由陳榮福醫師擔任召集人，負責推動進行。

■ 第四節 骨質疏鬆症臨床治療指引涵蓋範圍

適用此指引的病患為骨質疏鬆症患者，使用此指引的人員可包括骨科、婦產科、家醫科、內分泌科、新陳代謝科、風濕免疫科、神經外科、復健科等各層級醫師及醫護專業人員/團隊。

■ 第五節 骨質疏鬆症臨床治療指引發展單位聲明

此指引的主要目的為提供臨床醫師治療病患之參考，故此指引並不提供任何形式之標準療法，亦不反對未被列入此指引的治療方式，也不以現行國內健保制度及給付標準為主要依據，因此本次版本並未以相關經濟成本為主要考量。此指引的價值並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病患的臨床資料及客觀環境因素做出判斷，決定並採行對於個別病患最適合的治療方法。

■ 第六節 骨質疏鬆症臨床治療指引回顧與更新

本指引預計於出版日後，依據國內外此病症醫療學術發展現況及法規政策，來定期進行回顧，並依據新發表之文獻進行適度更新。未達回顧時間點，若有新文獻發表，且其證據強度可能足夠變更指引內容時，則召開專家會議討論，取得是否更新及如何更新指引之共識。

■第七節 骨質疏鬆症臨床治療指發展團隊列表

本指引由衛生福利部國民健康署補助國家衛生研究院進行「研製骨質疏鬆症臨床治療指引計畫」，執行期間為民國99年4月1日至12月31日。計畫主持人郭耿南教授邀請下列研究團隊完成骨質疏鬆症臨床治療指引。

計畫主持人	
郭耿南	國家衛生研究院群體健康科學研究所衛生政策研究組主任及研究員
協同主持人	
邱文達	臺北醫學大學校長、國家衛生研究院兼任研究員
陳榮福	中華民國骨質疏鬆症學會理事長、長庚醫療財團法人高雄長庚醫院新陳代謝科主治醫師暨健康檢查科主任
蔡克嵩	中華民國骨質疏鬆症學會常務理事、台灣大學醫學院附設醫院北護分院院長
楊榮森	中華民國骨質疏鬆症學會常務理事、台灣大學醫學院附設醫院骨科部教授
研究人員	
陳杰峰	台灣實證醫學學會秘書長、台北市立萬芳醫院實證醫學中心主任
黃兆山	中華民國骨質疏鬆症學會秘書長、長庚醫療財團法人林口長庚醫院新陳代謝科主治醫師
吳至行	中華民國骨質疏鬆症學會理事、國立成功大學醫學院副教授暨附設醫院家庭醫學部主治醫師
共同作者群	
于振東	財團法人彰化基督教醫院骨科部主治醫師
尤珊富	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院風濕過敏免疫科主治醫師
宋永魁	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院名譽副院長
余光輝	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院實證醫學中心主任
林以勤	中山醫學大學營養學系助理教授
孫子傑	國立成功大學醫學院附設醫院家庭醫學部主治醫師
高義然	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院骨科部主治醫師
張尹凡	國立成功大學醫學院附設醫院家庭醫學部主治醫師
郭銘俊	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院新陳代謝科主治醫師
陳可欣	台北市立萬芳醫院護理部督導
陳忠仁	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院風濕過敏免疫科主任
陳芳萍	長庚醫療財團法人基隆長庚紀念醫院婦產科主治醫師
黃泓淵	長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院婦產部主治醫師
楊宜青	國立成功大學醫學院附設醫院家庭醫學部主任
趙莉芬	長庚技術學院護理系講師
劉雪娥	長庚大學護理系教授

按姓名筆劃順序

共同作者群		按姓名筆劃順序
劉華昌	台灣大學醫學院骨科部教授	
潘文涵	國家衛生研究院群體健康科學研究所醫療保健研究組主任	
衛沛文	國立體育大學運動科學研究所副教授	
鄭添財	長庚醫療財團法人高雄長庚紀念醫院風濕過敏免疫科主治醫師	
郝德慧	國家衛生研究院群體健康科學研究所衛生政策研究組	
羅恆廉	國家衛生研究院群體健康科學研究所衛生政策研究組	

※表內研究團隊各成員之介紹係以其於民國99年12月31日前之任職單位為主

■第八節 骨質疏鬆症臨床治療指引同儕評讀及建議

本指引於2010年7月31日完成增修之初稿，經多位跨領域同儕專家及骨質疏鬆症病友團體代表評讀；於2010年10月10日討論內容之增修建議及書面資料提供意見，主要建議修正格式統一、譯文順暢、選擇最新文獻、增減章節；修正後之指引於2010年11月10日經每位專家最後確認，由國家衛生研究院進行外部專家評讀審查。

■第九節 骨質疏鬆症臨床治療指引經費來源

本指引係由衛生福利部國民健康署補助財團法人國家衛生研究院所主導的「研製骨質疏鬆症臨床治療指引補助計畫」的經費支持。

■第十節 骨質疏鬆症臨床治療指引發展之相關團體代表

中華民國骨科醫學會、中華民國內分泌醫學會、中華民國放射線醫學會、中華民國復健醫學會、中華民國風濕病醫學會、中華民國免疫學會、中華民國關節重建醫學會、中華民國核醫學學會、台灣婦產科醫學會、台灣家庭醫學醫學會、台灣



家庭醫學教育研究學會、台灣更年期醫學會、台灣老年醫學會、台灣脊椎外科醫學會、台灣骨科研究學會、台灣神經外科醫學會、社團法人台灣臨床藥學會。

■ 第十一節 財務與利益衝突聲明

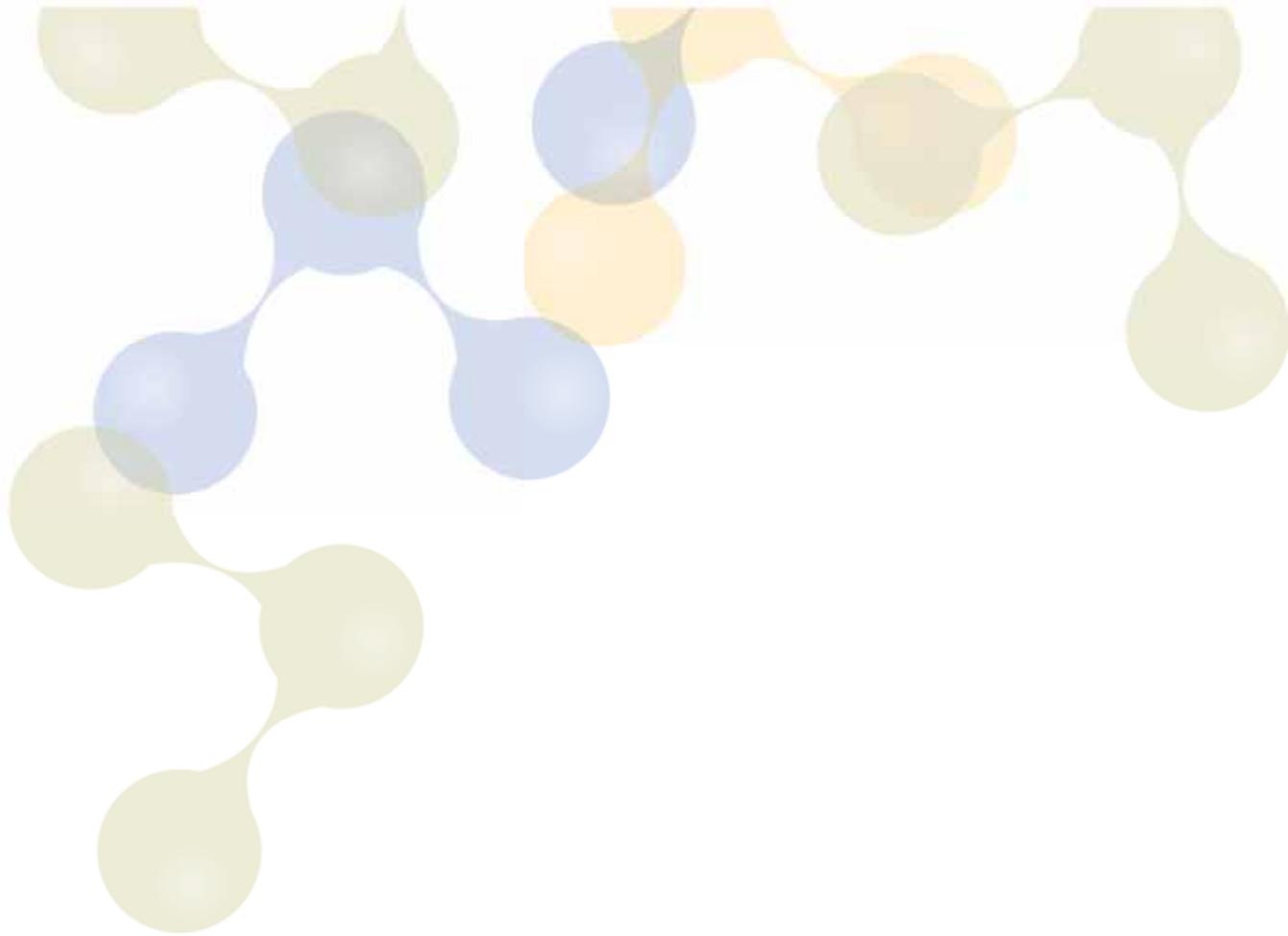
本指引的完成係經多次本土專家共識會議結論及目前相關醫學證據所撰寫完成，並無圖利任何個人或團體，且無其他財務與利益衝突。

■ 第十二節 致謝

編定過程曾徵詢中華民國實證醫學學會、中華民國骨科醫學會、中華民國內分泌醫學會、中華民國放射線醫學會、中華民國復健醫學會、中華民國風濕病醫學會、中華民國免疫學會、中華民國關節重建醫學會、中華民國核醫學學會、台灣婦產科醫學會、台灣家庭醫學醫學會、台灣家庭醫學教育研究學會、台灣更年期醫學會、台灣老年醫學會、台灣脊椎外科醫學會、台灣骨科研究學會、台灣神經外科醫學會、社團法人台灣臨床藥學會等相關學會。

參考文獻

1. The International Society for Clinical Densitometry (2007) ISCD Official Positions Brochure. ISCD publishing Web. <http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm>. Accessed 20 April 2010
2. The International Osteoporosis Foundation (2010) IOF National & Regional Osteoporosis Guidelines. IOF publishing Web <http://www.iofbonehealth.org/health-professionals/national-regional-guidelines.html>. Accessed 20 April 2010
3. National Osteoporosis Foundation (2010) Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington DC
4. National Osteoporosis Guideline Group (2008) Osteoporosis - Clinical guideline for prevention and treatment. International Osteoporosis Foundation, United Kingdom
5. Ministry of Health (2009) Clinical Practice Guidelines for Osteoporosis 3/2008. National Photo Engravers, Singapore
6. Lau EMC, Sambrook P, Seaman E, Leong KH, Leung PC, Delmas P (2006) Guidelines for diagnosing, prevention and treatment of osteoporosis in Asia. APLAR Journal of Rheumatology 9: 24-36
7. 中華民國骨質疏鬆症學會：台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引。桃園，中華民國骨質疏鬆症學會，2007。



第二章

方法學 Methodology

作者：郭耿南、陳杰峰、羅恒廉、郝德慧

■ 第一節 文獻搜尋

本指引之製定，於99年1月19日舉辦「骨質疏鬆症治療與處理共識」會前會中決定要討論之內容，將它歸為五個主題，包括：提供骨質疏鬆症的定義及病理生理學、流行病學、診斷及追蹤、藥物及非藥物的預防與治療指引等。

每一項主題以目前世界上最新且有公信力的臨床指引，如國際骨質疏鬆症基金會(IOP)為藍本，配合搜尋Medline及其他資料庫，自2005至2010年之間的所有文獻，包括英文及中文文獻。納入條件為臨床研究，排除條件包括了動物實驗、臨床技術敘述(technical note、operative nuance)、非英文及非中文文獻。搜尋文獻所使用之關鍵字及搜尋策略由撰稿人自行決定。

■ 第二節 證據等級認定

所搜尋到的文獻，依國衛院參酌蘇格蘭學院間指引網絡(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) 的分類建議^[1,2]，分成八個等級，其標準如下表所列。

▼ 表2-1 Levels of Evidence 證據等級分類建議

等級	實證類別
1++	高品質隨機對照試驗(randomized controlled trials)之統合分析(meta-analysis)或系統性文獻回顧(systematic reviews)
1+	執行良好之統合分析，系統性文獻回顧，或偏差風險低之隨機對照試驗。
1-	統合分析、系統性文獻回顧，或偏差風險高之隨機對照試驗。
2++	1.高品質病例對照研究(case-control study)或世代研究(cohort study)之系統性文獻回顧。 2.高品質病例對照研究法或有低風險之干擾或偏差且極可能具有因果相關之世代研究。
2+	設計良好的病例對照研究或有低風險之干擾或偏差、並具有中度因果相關之世代研究。
2-	偏差風險高之病例對照研究或世代研究
3	非分析性之研究，例如：個案報告
4	專家意見

■ 第三節 建議形成方法及建議強度

撰稿人評讀所搜尋到的文獻，依上述標準將所有文獻區分成八個等級，並依據這些文獻做出建議，建議強度則是依據所評讀的文獻證據等級。建議強度分成四級，建議強度與證據等級之間的關係如下表所列：

▼ 表2-2 Grades of Recommendation 建議強度分類建議

建議強度	內容
A	1. 至少有一項統合分析、系統性文獻回顧或隨機對照試驗之實證等級為1++，且該研究可直接應用於目標群體(target population)；或 2. 大部分的證據主體由實證等級為1+之研究構成，可直接應用於目標群體，且所有的證據都有一致性的結果。
B	1. 證據主體由實證等級為2++之研究構成，可直接應用於目標群體，且所有的證據都有一致性的結果；或 2. 從證據等級為1++或1+的研究所推論出。
C	1. 證據主體由實證等級為2+之研究構成，可直接應用於目標群體，且所有的證據都有一致性的結果；或 2. 從證據等級為2++的研究所推論出。
D	1. 證據等級為3 或4；或 2. 從證據等級為2+的研究所推論出。

在此必須強調的是，建議強度為C或D者，依然是有證據支持，只是證據力不如A或B來得強烈。C級或D級的建議，不應被解讀為負面評價的臨床措施。

■ 第四節 指引應用

下列各項有關骨質疏鬆症之處理原則，乃引用數年內國際知名學術團體或專家群所發表的骨質疏鬆症臨床診療暨照護指引，因其證據基礎都差不多，所以衍生的結論也大同小異。至於是否延用外國的準則為本國所用，需視當地的醫療資源而定。臨床指引可視為醫學教育材料，提供給臨床醫師處理病人時方便的原則性指引，而非硬性規範。個別狀況需做個別性最好的處置選擇，並不受本指引之規範。

參考文獻

- 1.Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2001) SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN, United Kingdom
- 2.Harbour R, Miller J (2001) A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ 323:334-336.

第三章 定義、病理生理學

Definition, Pathophysiology

作者：楊榮森

■ 第一節 骨質疏鬆症定義

1993年世界衛生組織(World Health Organization, WHO)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^[1]。

美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH, USA)(2000) 定義骨質疏鬆症為一種骨骼疾病，其特徵為骨強度變差，骨折風險增高；骨強度由骨密度和骨品質所決定^[2]。當前臨床上尚未能測定骨品質，因此主要根據骨密度測量值診斷骨質疏鬆症。

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^[3]，此標準採用T值的方式評估， $T\text{值} = (\text{骨密度測量值} - \text{年輕女性的骨密度平均值}) / \text{標準差}$ ；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。檢查部位包括全顱部、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。這項定義具臨床操作意義，推出後獲得許多學會共同採用。



但應注意原先發展出來的骨密度T值只適用於白人女性，而非男性，停經前婦女，或其他族群婦女，各國可利用相似方法取得其參考值，在臨床應用上應多注意合適性。在此更需強調，骨質疏鬆症的骨折是許多因素共同作用的結果，包括骨強度減弱和跌倒等，切勿根據單一骨密度T值作為預測骨折的根據，且骨質不足者也不可認定為疾病。

臨床實務上，建議一旦發生脆弱性骨折(輕微創傷，如從站立時的高度或更低高度跌倒，或未被注意到的創傷等所造成的骨折)，不需根據骨密度T值，即可診斷為骨質疏鬆症^[4]，也得到許多學會如北美停經醫學會(North American Menopause Society, NAMS)(2010)的認定。

骨密度測量值與骨折風險之相關流行病學資料與臨床應用，請見本指引後續章節。

■ 第二節 病理生理學

骨再塑過程包括造骨細胞的骨形成作用與破骨細胞的骨吸收作用，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^[5-11]。臨床上通常將「骨質疏鬆症」分為原發型和續發型。原發型骨質疏鬆症可再分為停經後骨質疏鬆症和老年性骨質疏鬆症兩類。

停經後骨質疏鬆症又稱為第一型骨質疏鬆症，常見於停經後婦女，在停經後15-20年間發生，由於女性停經後體內雌性素量急遽減少，破骨細胞活性增強而吸收骨小樑，令骨小樑變細、斷折、數目減少、不連續，減弱骨強度；停經後骨量流失快速，其副甲狀腺功能降低，常見尿液鈣排出增高現象，停經後骨質疏鬆症經常會發生骨小樑含量較多部位的骨折，包括脊椎壓迫性骨折、腕部及髋部股骨轉子間骨折等^[5]。

老年性骨質疏鬆症又稱第二型骨質疏鬆症，常見於70歲以上女性或80歲以上男性，女性約為男性的2倍，年老時造骨細胞功能衰退，鈣和維生素D攝取量不足，腸道吸收功能變差，導致骨合成減少，令骨皮質與骨小樑同時受犯，致骨皮質變粗鬆大孔，骨小樑消失，骨強度明顯減低；其副甲狀腺功能增進，但尿液鈣量正常，老年性骨質疏鬆症經常引起多發性脊椎楔形骨折、肱骨、脛骨、髋部的股骨頸骨折^[6,7]。

「續發型骨質疏鬆症」大都有其特殊病因，係由其他疾病引致骨流失所致，如服用類固醇、副甲狀腺機能亢進、甲狀腺疾病、性腺機能低下、類風濕性關節炎、腎臟疾病、肝臟疾病、糖尿病、吸菸、酗酒、臟器移植、骨折、腸道吸收不良等狀況所引起。其中類固醇最常引起骨質疏鬆症，類固醇會減少腸道對鈣和磷的吸收，阻礙腎小管對鈣的再吸收，造成高鈣尿症，加速骨流失，導致鈣的負平衡並引發相關代償機制，增高副甲狀腺素分泌量，活化破骨細胞而增加骨吸收作用；類固醇也會抑制造骨細胞功能，阻礙骨合成；類固醇會降低雌性素和抑鈣素的作用，促進骨吸收，最後引起骨質疏鬆症，並常引發脊椎、肋骨和髋部骨折^[8,9]。此外，男性骨質疏鬆症病患有兩個高峰，分別在40歲以下以及61-70歲之間，前一個高峰經常與續發性骨質疏鬆症有關，後一個高峰則為老年性骨質疏鬆症。在診治男性骨質疏鬆症時，應注意續發性骨質疏鬆症的可能病因，才可以避免延誤病情^[10,11]。前述諸多因素，被列為世界衛生組織骨折風險評估工具(FRAX)的項目^[12]。

由於年老，停經、性腺機能減退，骨代謝增快，與種種臨床風險因子的共同作用，導致骨流失加速，損壞骨品質，若病患的骨本不足(先前累積的巔峰骨量較低)，極可能造成骨密度降低，兩者可能會導致骨骼強度變差；若病患的平衡功能變差，不慎發生跌倒，對骨骼造成撞擊，或因從事某些活動，增加骨骼受力，一旦骨骼承受的負荷大於骨骼強度的最大值時，即會引起骨折^[13,14]。

■ 第三節 臨床考量

骨質疏鬆症是人們的重要慢性病之一，骨質疏鬆症並無明顯臨床症狀，但會因輕微創傷而引發骨折及相關併發症，進一步造成許多症狀與功能障礙，甚至於影響病患的心理自尊或引起死亡，嚴重影響病患的生活品質和生命，其中又以脊椎骨折和髋部骨折為最，髋部骨折常會引起在骨折後一年內死亡，我國的資料顯示，男性髋部骨折病患在一年內的死亡率為22%，女性則為15%，而未死亡者常因未能完全自立生活而需長期照護，且經常會再度發生骨折。脊椎骨折也會引起背痛，駝背，身高變矮，嚴重者影響肺功能和消化系功能，甚至死亡；腕部骨折也經常會造成局部變形，影響日常生活^[13,14]；目前我國的骨質疏鬆症及骨折率已接近美國，根據健保紀錄顯示，脊椎或髋部骨折病患顯著增高急性照護費用，更因經常導致慢性功能障礙，後續仍耗損龐大人力、物力及社會資源，影響至巨。

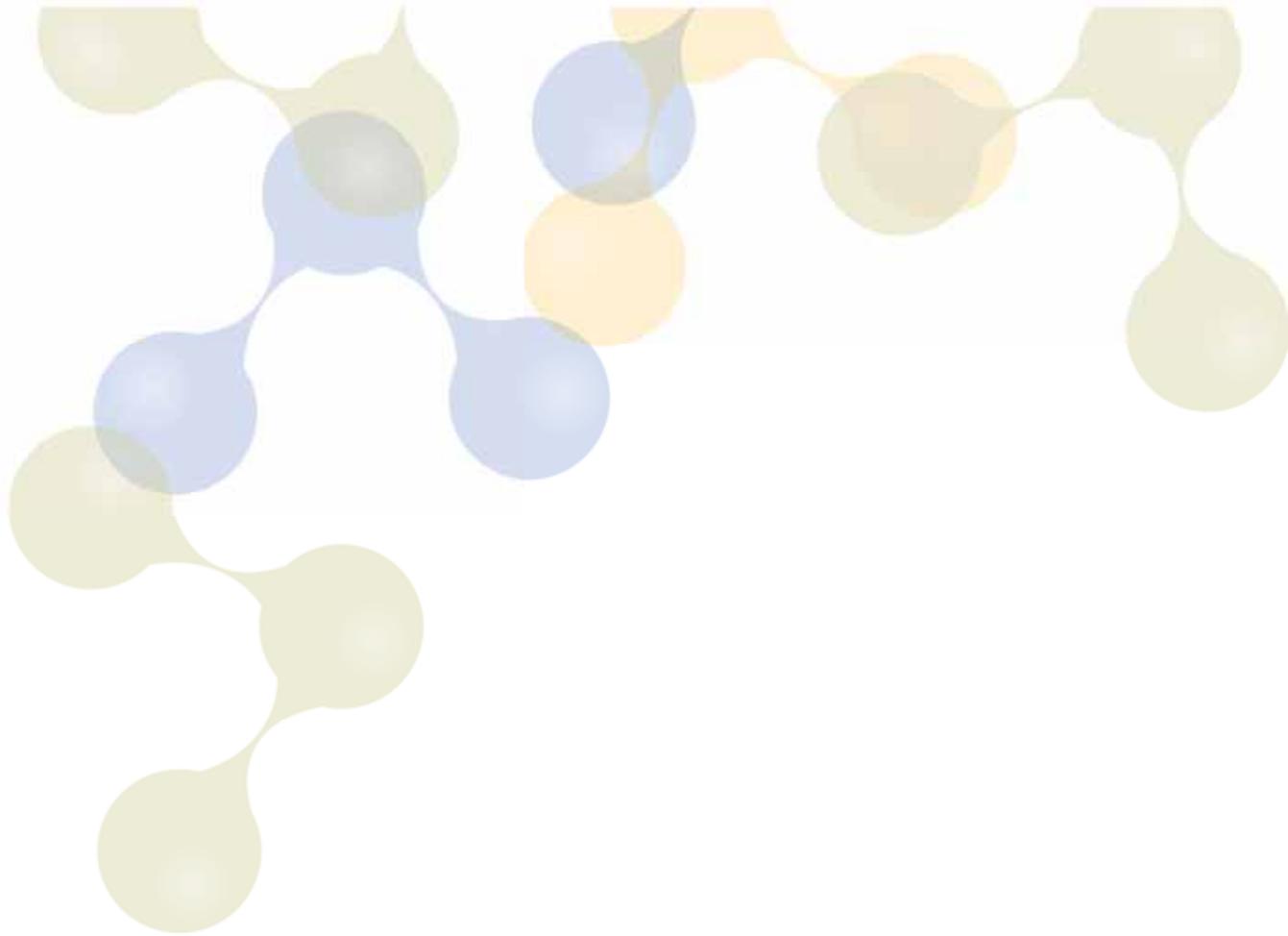
骨質疏鬆症的定義可供為診斷之用，但並非供為訂定治療閾值的明確指標值。根據定義，骨質疏鬆症包括四大要項：骨量減少，骨組織的顯微結構變差，骨骼脆弱及骨折危險性增高^[1]。目前以測定骨密度為主要診斷根據^[2]，其實只評估骨量減少，以及部分骨折危險性增高而已，並未評估骨組織的顯微結構變差和骨骼脆弱，骨強度由骨量，骨品質及結構所決定，但骨密度無法完全代表骨品質和骨結構，不宜做為治療的唯一指標值，因此在應用上須多注意。目前尚無適用的評估骨品質和骨組織顯微結構之非侵入性方法，臨床上學者建議併用骨密度和臨床風險因子評估方式，來增加相關骨折的預測準確性^[13,14]，納入臨床風險因子，也可說明一部分雖發生骨鬆性骨折，但骨密度值卻是正常的病況。未來發展出評估骨品質和骨組織顯微結構的方法後，可提供更多寶貴資料，做為診斷與治療的參考。

考量骨質疏鬆症的病理生理學，可提供治療方向和研擬治療策略之參考。骨質疏鬆症是骨代謝失去平衡的後果，因此與骨細胞息息相關，運動和正常生理功能，係經由骨細胞發揮功能；許多治療藥物都以此為治療的目標，無論是抑制破骨細胞功能的抗骨吸收藥物或單株抗體生物製劑，促進造骨細胞功能的骨合成促進藥物，都與骨細胞的作用機制有關，但是骨質疏鬆症是一種多重因素所造成的疾病，因此在評估和治療時須多面考量，請參閱本指引之後文章節。

定義中提及的骨折風險增高，乃是治療骨質疏鬆症的終極目標，亦即降低骨質疏鬆症病患的骨折率，骨質疏鬆症在適當診治後可予以防範，即使已發生第一次骨折，仍可有效防範第二次骨折，因此臨床上審慎篩選高風險族群，施以適當衛教，預防和治療措施，是當前骨質疏鬆症的防治重點，相關策略包括非藥物治療和藥物治療兩大類，應配合種種有效措施，推廣專業醫療人員和民眾對骨質疏鬆症的認知，改善生活型式，戒菸戒酒，攝取足量維生素D和鈣，適當荷重運動和肌力增強運動，除保健骨骼外，更應重視防範跌倒，接受必要骨密度檢查和藥物治療，共同克服骨質疏鬆症及相關骨折，相關流行病學及診治重點請參閱本指引相關章節。

參考文獻

- 1.Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. (1993) Am J Med 94:646-650.
- 2.NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy March 7-29, 2000: highlights of the conference. (2001) South Med J 94:569-573
- 3.The WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, World Health Organization
- 4.Kanis JA, Gluer CC (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 11:192-202.
- 5.Riggs BL, Melton LJ 3rd (1986) Involutional osteoporosis. N Engl J Med. 314:1676-86
- 6.Khosla S, Riggs BL (2005) Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am. 34:1015-1030.
- 7.Duque G, Troen BR (2008) Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major geriatric syndrome. J Am Geriatr Soc. 56:935-941.
- 8.Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess. 11:iii-iv, ix-xi, 1-231. Review.
- 9.Canal E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. Osteoporos Int. 18:1319-1328. Review.
10. Khosla S (2010) Update in male osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 95:3-10. Review.
11. Khosla S, Amin S, Orwoll E (2008) Osteoporosis in men. Endocr Rev. 29:441-464.
12. Cooper C, Melton LJ 3rd (1992) Epidemiology of osteoporosis. Trends Endocrinol Metab. 3:224-229.
13. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli F, European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 19:399-428.
14. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 353:878-882.



第四章 骨質疏鬆症之流行病學

Epidemiology

作者：蔡克嵩

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	脊椎骨骨折國外報告導致較高之死亡率	2++	1,2
B	髋部骨折國內外報告導致較高之死亡率	2++	1,3
C	台灣健保資料顯示髋部骨折在男女均導致較高死亡率	2++	3
B	DXA與QUS兩種骨密度測定所得結果之相關性係數(r值)約為0.6	2+	4
C	台灣的各年齡層民眾DXA骨密度測定值與白人的相比類似	2+	7,8,9
C	台北市的中年婦女維他命D不足的約佔50%	2+	12
C	台灣的中老年男女骨代謝指標呈不同的老年性變化，且代謝指標愈高者骨密度愈低。	2+	7
C	股骨頸長度較大者較易骨折	2+	14
B	在加拿大雖然老年人口不減，但髋部骨折率近來略有下降	2++	18
C	台灣2010年約有15,000位老人發生髋部骨折，第一年粗死亡率男性較高約22%，女約15%	2++	3
C	1993年在台灣有65歲以上19.5%之婦女及12%之男性，可見到脊椎體之壓迫性變型	2+	19,23

骨質疏鬆症病患及社會之衝擊，於各種相關之骨折，特別是髋骨部骨折(hip fracture)、脊椎壓迫性變形(spine fracture或compression、deformity)、腕骨骨折(wrist, Colle's fracture)之可怕後果，例如脊椎骨折與髋部骨折均會顯著增加罹病之死亡率^[1, 2]。國內尚無脊椎骨折者之死亡相對風險之資料，但根據近15年之健保資料，髋部骨折之老人，一年之間死亡率男性為22%、女性為15%，較同年齡者之平均死亡率高出許多^[3]。因此，固然骨密度不夠是骨折的重要原因，骨質疏鬆症之流行病學，不能只論骨骼本身之狀況，即不能只探討骨密度 (Bone Mineral Density, BMD) 以下簡稱骨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。

■ 第一節 骨密度異常之流行病學

目前常規使用之骨密度測量方式，包括吸光式(absorptiometry)或定量超音波式(Quantitative Ultrasound, QUS)兩大類。兩類測定之原理及部位差異相當大，因此同一受測者在兩類儀器所得之結果差異也大，相關係數約在0.6或更低^[4]。依1994年WHO所制定之診斷標準，僅使用雙能量X光吸光式測定儀 (dual energy x-ray absorptiometry, DXA) 之測定數值，並決定以年輕 (20~30歲) 婦女之平均值及標準差為準。若某個案之值較該平均值低一個標準差或更低者(T 值 ≤ -1.0)為異常(osteopenia)。若較平均值低於2.5個標準差值 (T 值 < -2.5) 為骨質疏鬆 (osteoporosis)^[5]。以歐美的白種人而言，一個標準差約為該平均值之13~15%，而在橫斷面式的調查中，停經後15年，約65歲之婦女之平均值較停經前相差約13~15%，80歲之婦女平均值較停經前相差約30%。所以一般而言，若以該診斷標準來估計，65歲時約一半之婦女為骨密度低下(osteopenia，骨量不足、少骨)，80歲之婦女之平均值約為-2.3，約40%是骨質疏鬆症 (T 值 < -2.5)^[6]。以台灣各家醫院做的調查，停經後婦女之骨密度隨年齡之變動，與歐美白種人相似^[9]，所以若以骨密度來分類，在65歲時也是約一半的婦女骨量不足或更嚴重，而80歲之婦女40%會被分類歸屬骨質疏鬆症。國內之超音波式數據，也有相關之報告^[10]，但因WHO之診斷標準不適用於超音波式測定結果，不宜以此界定 T 值、是否骨量不足、或有否骨質疏鬆症。

與骨質疏鬆骨折相關的其他因素，除了性別、年齡^[11]之外，尚有身高、體重(BMI)、父母之髋部骨折病史、鈣元素之攝取量(維他命D之充足性)、跌倒、長期使用類固醇、吸菸、喝酒、骨骼長度、骨代謝率等因素。國內已有中型大規模之調查，可說明一般社區民眾維他命D之營養狀況^[12]，骨代謝指標之分佈狀況^[7]。大致上台北市中老年婦女，維他命D不足者佔50%^[12]，而骨代謝指標過高，較有偏低之骨密度^[7]，國外報告則證實代謝指標較高者有較高之骨折風險^[13]。已發生過髋骨骨折者，其股骨頸長軸長度較長^[14]。但以上維他命D、骨代謝指標、跌倒率、股骨頸長軸長度等，在WHO之FRAX工具軟體中尚未列入計算公式，仍有待努力。不過，該網站上已建立屬於台灣的FRAX資料可供上網計算。

■ 第二節 骨質疏鬆症相關骨折之流行病學

各種骨折之盛行率或發生率，當然均隨著老化增齡而增加，但在世界各地區、各國也隨其種族年齡分佈、生活方式、飲食方式、氣候等因素有很大差異。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 [15]，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 [16]。亞洲則因亞洲大陸之中國、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 [17]。在另一方面，例如加拿大 [18]，雖然也是骨鬆與骨折的高風險地區，即使人口仍繼續老化，但髋部骨折之發生率已在近年有明確之下降趨勢。台灣因全民健保之施行，對髋部骨折之發生率可有很準確之統計。依1995~2000年 [3] 及1996~2002年之兩個時間之統計調查 [19]，台灣之髋部骨折病例數在2009年約為每年16,000名，男女比率約為1:2，就各年齡別之髋部骨折年發生率而言，此年發生率女性在60歲以後、男性在65~70歲以後快速上升。女性在75歲前後達到約1%的年發生率；而70歲時為0.5%，80歲為1.5%，所以在70~80歲之10年間，約10%之台灣婦女會發生一側以上之髋部骨折 [3]。老年男性之髋部骨折率，各年齡均約是女性之一半。若以美國白種人口之年齡分布校正，台灣的女性髋部骨折發生率為 $450/10^5$ ，較美國白人還高，男性則為 $200/10^5$ (與瑞典白人相當)，屬於世界上年發生率最高之地區。且因老年人口近年增加中，每年約增加3~5%的案例數，其一年內之粗死亡率，在男性約22%、女性約15%，與國外報告相當 [3]。

所謂脊椎(spine)骨折，是指脊椎體受壓變形，並不一定有斷裂處。因為變形有程度的問題；病人往往不知道脊椎骨折之存在，所以診斷上分別用兩種名詞來定義。一種是形態測量骨折 (morphometric fracture)，這是指根據以側面的脊椎X光檢查，各脊椎體的前緣及中間高度之變化來判讀是否有壓迫性變形。另一種是臨床可知的骨折 (clinical vertebral fracture)，這是指病人因任何原因，知道自己有脊椎骨折。臨床感知骨折較常伴有背痛，病人因痛而就醫，從而知道已發生骨折。在社區以X光檢查篩檢時，往往臨床性的骨折只占三分之一 [20]。國外的脊椎骨折盛行率報告不多，發生率的報告更少，因為這樣的數據需要定期對一個大型族群做追蹤。以大型之流行病調查 European Vertebral Osteoporosis Study為例，65歲以上男女之脊椎骨折盛行率在歐洲各國約分別在10~20% (男)、18~30% (女)之間 [21]。美國2005年的調查，則顯示其老人年發生率約為髋部骨折骨折的兩倍 (55萬vs. 30萬次) [22]。

國內曾於1994年由老年醫學會接受國健署的前身保健處委託，調查台北、高雄、台中、花蓮四個城市3,000位65歲以上的男女性民眾。X光檢測顯示在65歲到70歲這一年齡

層，婦女之脊椎體骨折率已有14%，到80歲以上的一組達到30%。男性一般而言較女性盛行率為六成。以年齡分布校正，65歲以上的婦女有19.5%，男性有12%可見脊椎體明顯壓迫性變形。台灣屬於世界上該種骨折的高發病區域而且男性的發生率也相當高^[23]。

結語：總之台灣的中老年居民因種種原因，不論是髋部骨折之發生率或脊椎骨折之盛行率，均屬世界上高危險的民眾，特別是男性，似乎較世界各國報告者還要高一些。

參考文獻

- 1.Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1993) Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 137:1001-1005 (2++)
- 2.Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, Kanis JA, Kellingray S, Leplege A, Liberman UA, McCloskey E, Minne H, Reeve J, Reginster JY, Scholz M, Todd C, de Verneuil MC, Wiklund I (1999) Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 10:150-160 (2++)
- 3.Chiue WC, Yang RS, Liu JP, Tsai KS (2004) High incidence rate of hip fracture in Taiwan - estimated from a nationwide health insurance database. *Osteoporos Int.* 15:998-1002 (2++)
- 4.Njeh CF, Hans D, Li J, Fan B, Fuerst T, He YQ, Tsuda-Futami E, Lu Y, Wu CY, Genant HK (2001) Comparison of six calcaneal quantitative ultrasound devices: precision and hip fracture discrimination. *Osteoporos Int.* 11:1051-1062 (2+)
- 5.World Health Organization (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843
- 6.Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Lindsay RL (1995) Prevalence of Low Femoral Bone Density In Older U.S. Women From NHANES III. *J. Bone Miner Res* 10:796-802 (2+)
- 7.Tsai KS, Pan WH, Hsu SH, Cheng WC, Chen CK, Chieng PU, Yang RS, Twu ST (1996) Sexual differences in bone markers and bone Mineral Density of Normal Chinese. *Calcif Tissue Int.* 59:454-460 (2+)
- 8.Tsai KS, Huang KH, Chieng PU, Su CD, Chen FW (1991) Bone mineral density of normal Chinese women in Taiwan. *Calcif Tissue Int.* 48:161-166 (2+)
- 9.Shen SJ, Tsai KS, Yang RS, Chieng PU, Liu TK, Chou SN, Chang Lai SP, Su CT (1994) The effect of chronological age and year since menopause on bone mineral density in normal Chinese women. *Chinese J Radiology* 19:39-45 (2+)
- 10.Lin JD, Chen JF, Chang HY, Ho C (2001) Evaluation of bone mineral density by quantitative ultrasound of bone in 16862 subjects during routine health examination. *Br J Radiol.* 74:602-606 (2+)

- 11.Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, Huang QR, Rajatanavin R, Tsai KS, Park HM, Reginster JY, Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. (2001) A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 12:699-705. (2+).
- 12.Tsai KS, Hsu SH, Cheng JP, Yang RS (1997) Vitamin D stores of urban women in Taipei - Effect on bone density and bone turnover, and seasonal variation. *Bone* 20 4:371-374 (2+)
- 13.Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H; Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, and Delmas PD (1996) Markers of Bone Resorption Predict Hip Fracture in Elderly Women: The EPIDOS Prospective Study. *J. Bone Miner Res.* 11:1331-1338 (2++)
- 14.Yang RS, Wang SS, Liu TK. (1999) Proximal femoral dimension in the Chinese women with hip fractures in Taiwan. *Osteoporos Int.* 10:109-113 (2+)
- 15.Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, and Heyse SP (1997) Prevalence of Low Femoral Bone Density in Older U.S. Adults from NHANES III. *J. Bone Miner Res.* 12:1761-1768 (2++)
- 16.Elfors I, Allander E, Kanis JA, Gullberg B, Johnell O, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz AA, Lyritis G, Mazzuoli GF, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C (1994) The variable incidence of hip fracture in southern Europe: the MEDOS Study. *Osteoporos Int.* 4:253-63 (2++)
- 17.Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 2:285-9 (2+)
- 18.Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagacé C, Walsh P, Bancej C, Morin S, Hanley DA, Papaioannou A, Osteoporosis Surveillance Expert Working Group (2009) Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 302:883-889 (2++)
- 19.Shao CJ, Hsieh YH, Tsai CH, Lai KA (2009) A nationwide seven-year trend of hip fractures in the elderly population of Taiwan. *Bone* 44:125-129 (2+)
- 20.Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd (1992) Incidence of Clinically Diagnosed Vertebral Fractures: A Population-Based Study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J. Bone Miner Res.* 7:221 (2+)
- 21.O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ (1996) The Prevalence of Vertebral Deformity in European Men and Women: The European Vertebral Osteoporosis Study. *J. Bone Miner Res.* 11:1010-1018 (2++)
- 22.Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A (2007) Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005–2025. *J. Bone Miner Res.* 22:465 (2++)
- 23.Tsai KS, Twu SJ, Chieng PU, Yang RS, Lee TK, The Geriatric Study Group, ROC (1996) Prevalence of vertebral fractures in Chinese men and women in urban Taiwanese communities. *Calcif Tissue Int.* 59:249-253 (2+)



第五章

骨質疏鬆症之診斷及追蹤

Diagnosis and Follow up

作者：吳至行

摘要

自從1993年世界衛生組織(WHO)明確定義骨質疏鬆症之後，考量臨床上的使用方便性與目的，各種不同的臨床診斷方式也就陸續發展。從理學檢查方式、X光骨骼攝影、定量超音波(QUS)、雙能量X光吸收儀(DXA)及骨代謝指標等，皆常被嘗試引用作為評估的依據。這些不同的方式各有不同的臨床證據參考，若能使用在適當的時機並正確的解讀是可以協助找出未具臨床症狀之骨鬆症或具有高骨折風險的骨鬆病友。彙整相關資料可以發現，臨牀上可以針對每位中老年民眾進行簡單理學檢查與病史詢問篩檢，或階段性先以定量超音波篩檢高骨折風險民眾，並配合轉介進行DXA的確立診斷，是較符合證據醫學的做法。

骨質疏鬆症也是一種無聲無息的疾病，哪些人需要及早篩檢？經過初步篩檢後，如何給予分級與分類以進一步評估與追蹤則更顯重要。然而這些建議都須要建立在合理的社會成本與醫療保險制度之下。

骨鬆症最終的問題在於骨折，如何預防骨折才是王道。2008年起國際骨鬆基金會(IOF)所提供的十年骨折風險(Fracture Risk Assessment Tool, FRAX)可以有效預測未來十年骨折風險程度。目前台灣的FRAX資料可供上網查詢，當十年骨折風險在主要骨鬆性骨折機率達高於20%以上，或髋骨骨折機率達3%以上時即可認定為高風險群，宜積極介入防治。因此從臨床實用與實證醫學的角度上來看，台灣FRAX的推廣使用可以提升國人對於骨質疏鬆症更為明確的評估。

■ 第一節 骨質疏鬆症之測量方法

作者：孫子傑、吳至行

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
理學檢查與放射線X光檢查(Physical Examination, PE & X-ray)			
C	亞洲人骨質疏鬆症自我評量表 (Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians, OSTA)是一套簡易的婦女自我評估方法	2+	2
C	低體重(<51公斤) 可用以推測西方人骨鬆症或脊椎骨折的出現，在亞洲人則仍未確認切點	2+	1
C	牙齒數少於20顆可用以推測骨鬆症或脊椎骨折的可能性	2+	1
C	駝背可用以推測骨鬆症或脊椎骨折的可能性	2+	1
C	牆與頭枕部間距 (Wall-Occiput Distance) 大於0公分可用以推測骨鬆症或脊椎骨折的可能性	2+	1
C	肋骨下緣與骨盆間距 (Rib-Pelvis Distance) 小於兩指幅可用以推測骨鬆症或脊椎骨折的可能性	2+	1
骨代謝指標(Bone turnover markers)			
C	骨代謝指標可協助評估骨成長與流失狀態	2+	3,4
C	骨代謝指標可用於輔助預測骨鬆性骨折	2+	3,4
C	骨代謝指標可用於監測骨質疏鬆症治療的反應	2+	3,4
定量超音波(Quantitative ultrasound, QUS)			
A	以常用的切點無法明確的排除或確定出以DXA診斷的骨質疏鬆症	1+	5
C	足跟定量超音波可用於評估停經女性或老年男性骨鬆性骨折的風險	2+	6-9
C	足跟定量超音波用於預測髋骨骨折風險，並無性別上的差異	2+	9,10
雙能量X光吸收儀(Dual energy x-ray absorptiometry, DXA)			
A	以DXA同時測量腰椎與髋骨兩部位並以最差部位T值為目前診斷與評估骨質疏鬆症的黃金標準	1+ 1++	11,13 12
A	當以DXA無法正確量測腰椎與髋骨兩部位時則可採用測量非慣用側前臂部位來診斷與評估骨質疏鬆症	1+ 1++	11,13 12
A	DXA測量腰椎、前臂與髋骨部位骨密度可用於預測骨鬆性骨折風險	1+ 1++	11,13, 14,12
A	DXA可用於追蹤骨鬆治療的反應，追蹤時間間隔依據治療方式不同而定	1+ 1++	11,13,12

主要內容陳述

理學檢查

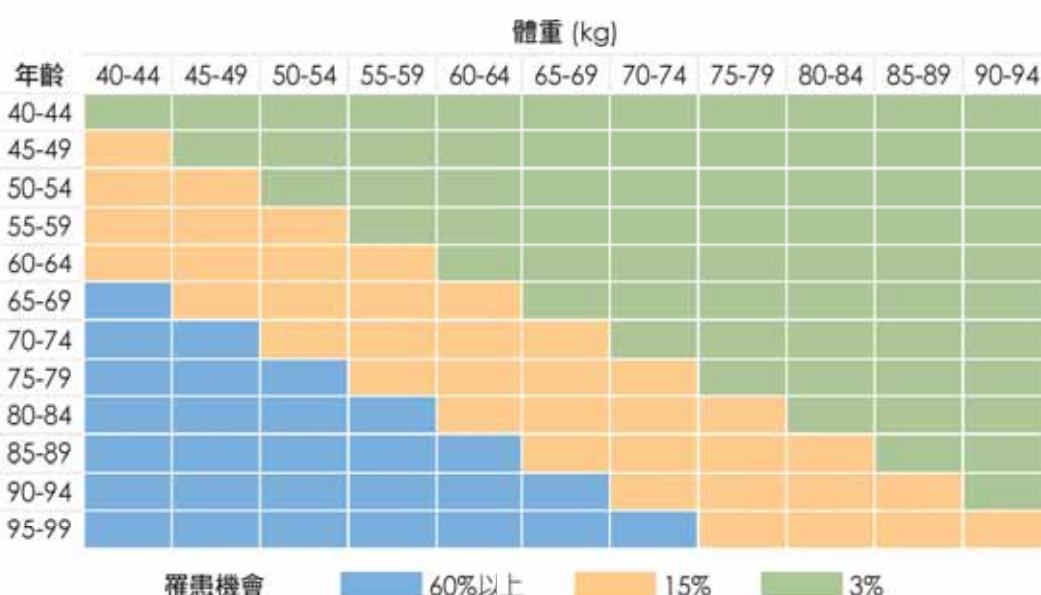
與骨鬆症相關的理學檢查包括有身高、體重、駝背狀態、握力、手部皮摺厚度、牙齒數、臂距-身高差 (Armspan-height difference)、牆與頭枕部間距 (Wall-Occiput Distance)、肋骨下緣與骨盆間距 (Rib-Pelvis Distance)。其中，體重小於51公斤、駝背狀態、牙齒數少於20顆、牆與頭枕部間距大於0公分、肋骨下緣與骨盆間距 (Rib-Pelvis Distance) 小於兩指幅，有最大的陽性概似比 (likelihood ratio)，但沒有進一步再作檢測的話，單一項的理學檢查項目是不足以用來排除或確定骨質疏鬆症^[1]。

● 現在身高以及年輕時身高差距

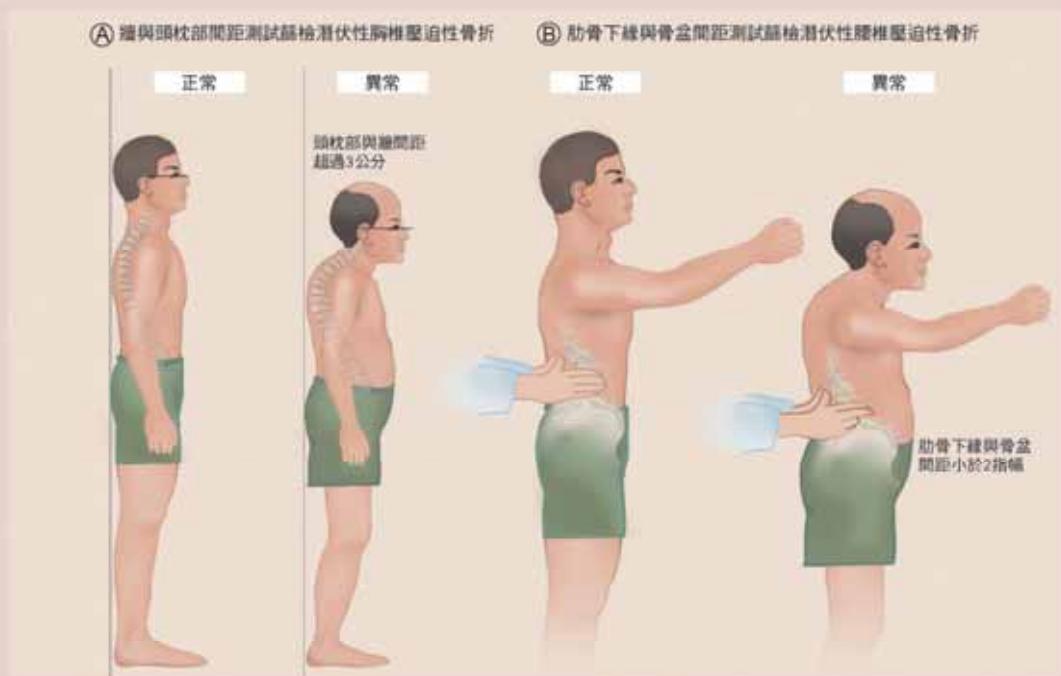
如果現在身高低於年輕時身高超過3公分以上應當強烈懷疑可能有骨質疏鬆症。同時每半年定期追蹤身高的變化也可以知道是否有新的骨鬆性腰椎骨折的現象。然而許多人可能無法清楚記住年輕時的身高而使此項數據無法明確運用。

● 體重資料

體重與骨密度成反比關係，體重過輕是骨質疏鬆症的危險因子之一。尤其當身體質量指數[計算方式 = 體重(公斤)/ 身高的平方(公尺)²]小於18.5 kg/m²時更要提高警覺。亞洲人骨質疏鬆症自我評量表 (Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians, OSTA)是一套簡易的婦女自我評估方法^[2]。從最主要的體重與年齡變項發現，體重越輕或年紀愈大的人較常發生骨質疏鬆症。把體重與年齡分級化為簡易明瞭的表格如下，讓民眾可以迅速的自我評估可能的危險程度。



▲ 圖5-1 亞洲人骨質疏鬆症自我評量表 (Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians, OSTA)



▲ 圖5-2 牆與頭枕部間距圖、肋骨下緣與骨盆間距圖

● 牆與頭枕部間距 (Wall-Occiput Distance, WOD)

這是篩檢潛伏性胸椎壓迫性骨折的快速方法。請病患靠牆站立，兩眼自然平視，此時測量頭後枕部與牆壁的水平間距。正常人應當幾乎沒有距離或小於1公分，如果距離超過3公分要強烈懷疑，超過6公分時(或是一個拳頭距離)幾乎可以肯定一定有問題。

● 肋骨下緣與骨盆間距 (Rib-Pelvis Distance, RPD)

這是篩檢潛伏性腰椎壓迫性骨折的快速方法。請病患站立，兩手自然平舉，此時測量測面肋骨最下緣與骨盆上緣的垂直間距。正常人應當有2-3指寬或大於5公分，如果距離小於2公分幾乎可以肯定脊椎一定有問題。

● 骨代謝指標 (Bone Turnover Markers, BTMs)

骨骼的代謝轉換可以使用尿液或血清中的生化指標來測量(見表5-1)，這些生化指標被分為兩類：反應蝕骨細胞活性的骨吸收指標和反應成骨細胞活性的骨生成指標^[3]。檢測骨代謝指標可反映出骨再塑的速度，用於骨骼狀況的動態評估，並有效預測骨質流失和後續骨折的風險。此外，當測量骨密度有其限制時，骨代謝指標也可用於監測骨質疏鬆症治療的效果。不過，骨代謝指標不能用於診斷骨質疏鬆症^[4]。

▼ 表5-1 常用的骨代謝指標 [3]

骨代謝指標
骨生成 (bone formation) 指標
血清骨鈣素 (osteocalcin)
血清骨骼鹼性磷酸值 (bone-specific alkaline phosphates)
血清procollagen-I C-terminal peptides (PICP)
骨吸收 (bone resorption) 指標
尿中hydroxyproline
尿中膠原相關物質
Pyridinoline (Pyr)
Deoxypyridinoline (D-Pyr)
N-terminal telopeptide (NTX)
血清C-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP)
血中Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP)

● 定量超音波 (Quantitative Ultrasound, QUS)

利用超音波來量測聲波在骨骼中傳遞之波速及波衰減已被提出作為一種非侵入式技術來評估骨質疏鬆症，超音波的量測可以測出骨質的彈性和強度 (stiffness) 而更進一步提供骨質的資訊，目前商品化的超音波骨密度儀最常量測的部位為足跟骨 (calcaneus) 或脛骨(tibia)，目前大多採用足跟骨 (含80~90%的海綿骨) 為量測位置，並分為濕式與乾式兩類，且乾式已漸取代濕式，利用超音波在骨骼中傳遞速度之特性如波速 (Speed of Sound, SOS) 及音波衰減 (Broad Ultrasound Attenuation, BUA) 等參數，推算出骨質疏鬆等性質。一項包含25個研究的統合分析以足跟定量超音波鑑別髋骨或脊椎DXA之T值為2.5以下的患者，結果顯示定量超音波沒有一個適當的切點有足夠高的敏感度和特異性可用以排除或確定以DXA診斷的骨質疏鬆症^[5]。不過，前瞻性研究指出足跟定量超音波可以有效用來評估停經女性或老年男性骨鬆性骨折的風險^[6-9]，且在預測髋骨骨折的風險上並無性別上的差異^[9,10]。

● 雙能量X光吸收儀(Dual-energy X-ray Absorptiometry, DXA)

雙能量X光吸收儀被視為診斷骨質疏鬆症的黃金標準，可以用來測量身體的任何地方，但是通常使用於腰椎及髋骨處。其原理是利用兩種不同能量之X光為射

源掃描受測部位，並依據背側骨骼和軟組織吸收之量及照射到的面積換算出BMD值(g/cm^2)，其輻射暴露劑量僅胸部X光的十分之一，是最大的好處之一^[11,12]。此外，它也可以用於預測骨折風險，和評估治療的反應和效果^[12,13]。

參考文獻

- 1.Green AD, Colón-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW (2004) Does this woman have osteoporosis? *JAMA* 292:890-900 (2+)
- 2.Koh LK, Sedrine WB, Torralba TP, Kung A, Fujiwara S, Chan SP, Huang QR, Rajatanavin R, Tsai KS, Park HM, Reginster JY, Osteoporosis Self-Assessment Tool for Asians (OSTA) Research Group. (2001) A simple tool to identify Asian women at increased risk of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 12:699-705. (2+).
- 3.Eastell R, Hannon RA (2008) Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc* 67:157-162 (2+)
- 4.Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, Dooley KC, Don-Wauchope A, Douville P, Hanley DA, Jamal SA, Josse R, Kaiser S, Krahn J, Krause R, Kremer R, Lepage R, Letendre E, Morin S, Ooi DS, Papaioannou A, Ste-Marie LG (2009) Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 42:929-942 (2+)
- 5.Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, Owens DK, Bravata DM (2006) Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 144:832-841(1+)
- 6.Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ (1996) Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 348: 511-514 (2+)
- 7.Bauer DC, Glüer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM (1997) Broadband ultrasound attenuation predict fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. *Arch Intern Med* 157:629-634 (2+)
- 8.Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES (2007) Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. *Osteoporos Int.* 18:771-777 (2+)
- 9.Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N (2004) Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet* 363:197-202 (2+)
- 10.Fujiwara S, Sone T, Yamazaki K, Yoshimura N, Nakatsuka K, Masunari N, Fujita S, Kushida K, Fukunaga M (2005) Heel bone ultrasound predicts non-spine fracture in Japanese men and women. *Osteoporos Int.* 16:2107-2112 (2+)
- 11.Lane NE (2006) Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 194:3-11(1+)
- 12.Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S (2008) Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 11:75-91 (1++)
- 13.Blake GM, Fogelman I (2009) The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *Eur J Radiol* 71:406-414 (1+)
- 14.Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312:1254-1259 (1+)

■ 第二節 骨質疏鬆症之診斷評估

作者：吳至行

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
中老年人(50歲以上男性或停經後女性)			
B	當任何一處中軸骨(腰椎、髖骨或非慣用前臂骨)骨密度T值小於或等於-2.5時，可診斷為骨質疏鬆症	2++	1
B	當臨牀上髖骨或非慣用前臂骨發現低衝擊性骨折或病史時，可診斷為骨質疏鬆症	2++ 4	2.8 7
C	當脊椎X光出現一節或以上壓迫性骨折且無明顯外傷病史或次發性疾病史，可診斷為骨質疏鬆症	2++ 2-	2 3
B	定量超音波儀器(QUS)或其它部位之雙光子或單光子吸光儀(周邊骨密度測定儀)檢查結果，只宜當做初步篩檢的參考且不建議做為診斷的依據	2++	6
B	骨代謝指標目前尚無法做為診斷依據。	2++	4
成人(20-49歲男性或停經前女性)			
B	當臨牀上有低衝擊性骨折並且以雙能量X光吸收儀檢查Z值為低骨量以下現象時，屬於高骨折風險才可考慮骨質疏鬆症的診斷	2++	4

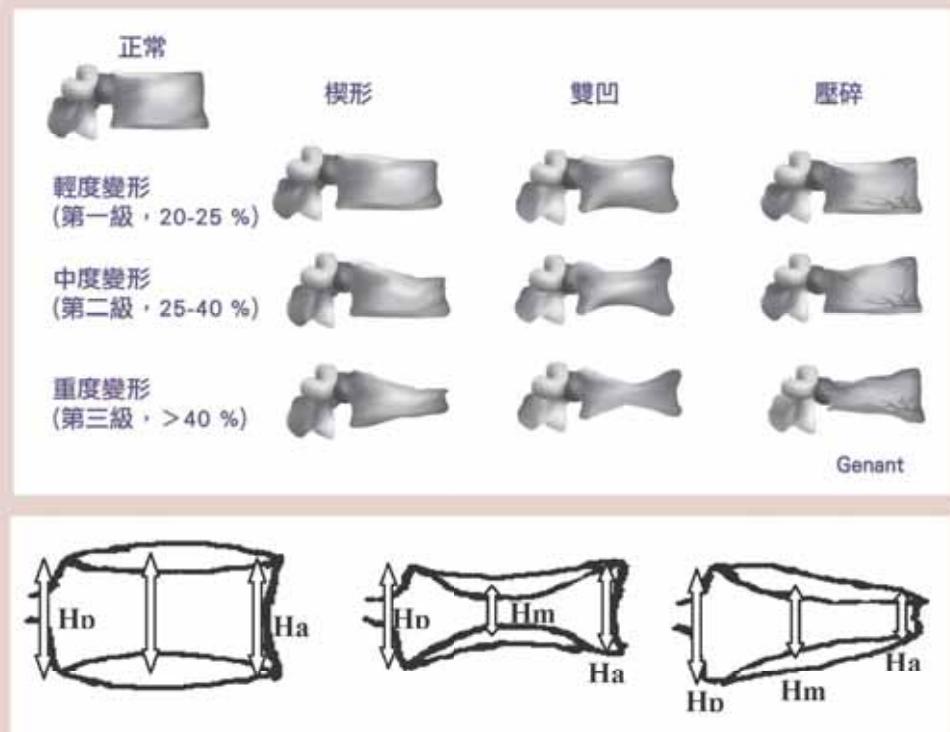
主要內容陳述

誠如第三章所述，美國國家衛生研究院(National Institutes of Health, NIH, USA)(2000) 定義骨質疏鬆症為一種骨骼疾病，其特徵為骨強度變差，骨折風險增高；骨強度由骨密度和骨品質所決定^[9]。當前臨牀上尚未能測定骨品質，因此主要根據骨密度測量值診斷骨質疏鬆症。然而，骨質疏鬆症的診斷可依據臨床病史證實為低衝擊性撞擊引起骨折^[2,7,8]，此骨折部位以前臂手腕、髖骨或脊柱壓迫性骨折較為常見。依據脊椎X光顯示壓迫性骨折^[3]或中軸骨骨密度T值^[1, 4, 5]也可以判定為骨質疏鬆症。

● 單純X光影像

傳統上約流失超過30%以上的骨密度才能在一般的X光片上清楚顯示並被診斷為骨質疏鬆症。因為脊椎的骨折並非必然具有明顯的臨床症狀而經常被忽略，多數病患雖然骨密度T值仍高於-2.5，但是在胸腰椎(涵蓋T4至L5)側面X光攝影下已呈現明顯的椎體壓迫性骨折變形，所以目前認為X光在骨鬆篩檢方面還是有其一席之

地。脊椎的壓迫性骨折判讀採取Genant的Semi-quantitative Technique分類如下圖，簡言之，當同一脊椎前後(wedge)或兩側與中央比較(biconcave)高度差距達4mm以上或是下降超過20%時即可判定為輕度(grade I)壓迫性骨折，也表示未來再次骨折機會將大幅提高，值得積極治療。但是當發現T7以上的壓迫性骨折應先考慮是否有其他的疾病(如結核病、癌症骨轉移、多發性骨髓瘤等)。



▲ 圖 5-3 脊椎骨折X光片半定量分級法

骨密度(bone mineral density, BMD)之測定，以中軸型的雙能量X光吸收儀(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)為準，且應同時測量腰椎及髖骨，以避免單一檢測腰椎時，會因腰椎退化性關節炎造成較高骨密度之假象。若兩處都不能正確測定時，則可用前臂橈骨1/3處之測定取代，至於DXA脊椎側面骨折評估(vertebral fracture assessment, VFA)已逐漸受到廣泛重視，但是僅可以提供是否有脊椎壓迫性骨折的參考，仍無法做為骨質疏鬆症確診依據。每台DXA儀器應該具有其操作技術師所建立的最小顯著差異(least significant change, LSC)，詳細內容可參考2007年的國際臨床骨密檢測學會(ISCD)的共識(www.iscd.org.tw)。由於台灣民眾之骨折率與白種人相差不大，世界衛生組織依據白種人停經後女性骨折率訂定之診斷標準應可適用於台灣停經後女性。同時參考ISCD及各國的指引，此

項診斷標準也可適用於老年男性^[4]。當骨密度與20-29歲年輕人(目前建議採用儀器內建的亞洲人資料)比較所計算出的T值(T-score)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(low bone density)；當T值等於或小於 -2.5時則診斷為骨質疏鬆症(osteoporosis)；當合併骨折時可稱之為嚴重性骨質疏鬆症(severe osteoporosis)^[1]。此外，當有低創傷性骨折(low traumatic fracture)或有任何一節脊椎椎體高度降低超過20%時，即使骨密度T值大於-2.5也得以診斷為骨質疏鬆症^[3]。

足跟定量超音波儀器(QUS)或其它部位之雙光子或單光子吸光檢查(周邊骨密度測定儀)，雖然絕大多數的儀器均沿用世界衛生組織DXA的T值診斷標準，具有實證佐證資料之診斷標準尚未建立共識且介入治療的切點也未有一致性的看法，在目前只宜當做初步篩檢的工具且不建議做為追蹤治療的檢查工具；若發現異常，則應以上述DXA施行髖骨及腰椎檢查來確認。如果QUS與DXA的數值不一致，請以DXA資料為主。台灣目前約有1000台以上的各式QUS，有關儀器的精確度以及測量人員的品質一致性評估，當前尚未有共識準則。中華民國骨質疏鬆症學會未來在各方團體委託下將會戮力與相關單位商討如何制定評估辦法並提升檢測品質與結果一致性的標準規範。

對於20-49歲成年人而言，骨質疏鬆症的診斷必須要當臨床上有低衝擊性骨折並且以雙能量X光吸收儀檢查有發現低骨量現象時，為高骨折風險才可考慮給予骨質疏鬆症的診斷。DXA應該使用Z值為判讀依據。至於20歲以下兒童與青少年，與成人的診斷定義不同，原則上不給予骨質疏鬆症的診斷。



參考文獻

- 1.Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int.* 4(6):368-81(2+)
- 2.Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou RH (2010) Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *H. Ann Intern Med.* 153:99-111 (2++)
- 3.Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 8:1137-1148 (2-)
- 4.Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S (2008) Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 11:75-91 (2++)
- 5.Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL (2008) National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 19:449-458 (2++)
- 6.Krieg MA, Barkmann R, Gonnelli S, Stewart A, Bauer DC, Del Rio Barquero L, Kaufman JJ, Lorenc R, Miller PD, Olszynski WP, Poiana C, Schott AM, Lewiecki EM, Hans D (2008) Quantitative ultrasound in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 11:163-187 (2++)
- 7.Blank RD, Bilezikian JP, Bonnick SL, Laster AJ, Leib ES, Lewiecki EM, Miller PD, Watts NB, Binkley N (2010) "Evidence-based" or "logic-based" medicine? *Osteoporos Int.* 21:1681-1683 (4)
- 8.Lewiecki EM, Binkley N (2009) Evidence-based medicine, clinical practice guidelines, and common sense in the management of osteoporosis. *Endocr Pract.* 15:573-579(2++)
- 9.NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy March 7-29, 2000: highlights of the conference. (2001) *South Med J* 94:569-573

■ 第三節 DXA篩檢適應症與追蹤之建議

作者：張尹凡、吳至行

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
檢測適應症			
A	65歲以上女性應以雙能量X光吸收儀檢測其骨密度	1++ 2++	1,2 9,11,12
A	65歲以下具有骨折危險因子的停經婦女應以雙能量X光吸收儀檢測其骨密度	1++ 2++	1,2 3,9,11,12
B	70歲以上男性應以雙能量X光吸收儀檢測其骨密度	2++	4-9,11,12
B	50至70歲具有骨折危險因子之男性應以雙能量X光吸收儀檢測其骨密度	2++	4-9,11,12
B	50歲以上且具低衝擊性骨折者應以雙能量X光吸收儀檢測其骨密度	2++	3,9,11, 12,13
C	罹患可能導致骨質流失相關疾病者應以雙能量X光吸收儀檢測其骨密度	2++	9,11,12
B	所服用藥物和骨質流失有相關者應以雙能量X光吸收儀檢測其骨密度	2++	3,9,11,12
追蹤			
B	經治療後，65歲以上女性每2年應以雙能量X光吸收儀追蹤其骨密度一次	2++	9,11,12
D	未接受治療之停經後女性每3年應以雙能量X光吸收儀追蹤其骨密度一次	2++	9

主要內容陳述

雙能量X光吸收儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 測量髖骨及腰椎的骨密度 (bone mineral density, BMD)，目前已成為診斷骨質疏鬆症、預測骨折風險、及評估治療成效的重要工具。在2002年美國預防醫學特別委員會 (U.S. Preventive Service Task Force, USPSTF) 經系統性文獻回顧後建議，65歲以上及60至64歲具有危險因子之女性，應以雙能量X光吸收儀預防性篩檢其骨密度^[1,2]；而2003年美國臨床內分泌學會 (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) 則更建議50歲以上且具低衝擊性骨折之女性應篩檢其骨密度^[3]；後續之Rotterdam Study及Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS) 更顯示，70歲以上男性及50至70歲具有危險因子之男性也應做預防性篩檢^[4-8]。2007年國際臨床骨

密度測量學會 (International Society of Clinical Densitometry, ISCD) 之指引則更指出罹患可能導致骨質流失相關疾病及服用藥物和骨質流失有相關者也應測其骨密度^[9]。然而對於50歲以下之健康男女，目前並無證據顯示預防性篩檢為有效。

雙能量X光吸收儀骨密度的重覆測量是評估治療成效的重要方法，然而由於骨密度變化的幅度可能小於測量本身的準確度，因此重覆測量的時間間隔對於治療成效的評估就至為重要。根據The study of osteoporotic fractures的結果顯示，經治療後65歲以上女性每2年可追蹤一次DXA^[10]；然而男性及65歲以下之女性重覆測量的時間間隔則並無研究提及。

哪些人該接受骨密度檢查呢？參考2002年USPSTF之建議^[1,2]、2007年ISCD之指引^[9]、2008年NOF之建議^[11]以及2010年USPSTF之建議^[12]，本指引的建議如下：

- (1) 65歲以上的婦女或70歲以上男性。
- (2) 65歲以下具有骨折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歲具有骨折危險因子的男性。
- (5) 50歲以上且具低衝擊性骨折者。
- (6) 罹患可能導致低骨量或骨量流失之相關疾病者。
- (7) 所服用藥物和低骨量或骨量流失有相關者。
- (8) 任何被認為需要用藥物治療骨質疏鬆症者。
- (9) 接受治療中，用以監測治療效果者。
- (10) 有骨密度流失證據而可能接受治療者。



●骨密度追蹤檢查：

- (1) 未接受積極治療者其BMD不建議在一年之內重覆測量 (類固醇引起之骨質疏鬆症除外) ，一般建議二年後追蹤測量即可。
- (2) 依文獻報告藥物均需一年以上才可見到減少骨折的效果，故持續用藥至少宜使用一年以上，最好兩年，才進行DXA評估治療成效。
- (3) 若治療期間BMD改變超過最小顯著差異值始可認為有顯著變化。以目前常用之DXA儀器而言，約為使用同一儀器測定髖骨變化3~6%或腰椎2~4%以上^[9]。

參考文獻

1. Nelson HD, Helfand M. (2002) Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Systematic Evidence Review no. 17. (1++)
2. Nelson HD, Helfand M, Woolf SH, Allan JD (2002) Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 137:529-541 (1++)
3. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, Johnston CC Jr, Kleerekoper M, Lindsay R, Luckey MM, McClung MR, Nankin HR, Petak SM, Recker RR; AACE Osteoporosis Task Force (2003) American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. Endocr Pract. 9:544-564 (2++)
4. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA (2004) Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone 34:195-202 (2++)
5. Van der Klift M, De Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA (2002) The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. J Bone Miner Res 17:1051-1056 (2++)
6. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE, Cauley JA, Fink HA, Orwoll ES (2006) Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. J Bone Miner Res 21:1550-1556 (2++)
7. Gonnelli S, Cepollaro C, Gennari L, Montagnani A, Caffarelli C, Merlotti D, Rossi S, Cadirmi A, Nuti R (2005) Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. Osteoporos Int 16:963-968 (2++)
8. Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll ES (2007) Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. Osteoporos Int 18:771-777 (2++)

9. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S (2008) Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 11:75-91 (2++)
10. Hillier TA, Stone KL, Bauer DC, Rizzo JH, Pedula KL, Cauley JA, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR (2007) Evaluating the value of repeat bone mineral density measurement and prediction of fractures in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 167:155-160(2++)
11. Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Baim S, Favus MJ, Khosla S, Lindsay RL (2008) National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 19:449-458 (2++)
12. Nelson HD, Haney EM, Dana T, Bougatsos C, Chou R (2010) Screening for osteoporosis: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 153:99-111 (2++)
13. Oyen J, Gjesdal CG, Brudvik C, Hove LM, Apalset EM, Gulseth HC, Haugeberg G (2010) Low-energy distal radius fractures in middle-aged and elderly men and women—the burden of osteoporosis and fracture risk: a study of 1,794 consecutive patients. *Osteoporos Int.* 21:1257-1267 (2++)

● 第四節 臨床危險因子(Clinical Risk Factor, CRF)與十年骨折風險評估工具(fracture risk assessment tool, FRAX)

作者：吳至行

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
臨床危險因子(Clinical Risk Factor, CRF)評估			
B	國際骨質疏鬆症基金會一分鐘骨質疏鬆症問卷能提醒民眾加強接受對骨質疏鬆症的篩檢，但無法區分是否有骨質疏鬆症	2++	5
B	臨床危險因子評估無法取代骨密度測量在骨質疏鬆症診斷的角色	2++	5,6
十年骨折風險評估工具(Fracture Risk Assessment Tool,FRAX)			
B	對於40-90歲台灣民眾宜採用FRAX的台灣公式評估以先行了解是否有骨鬆性骨折的風險	4 2++	1,2 4
D	當主要骨鬆性骨折十年風險介於10%~20%之未曾接受任何治療的民眾宜考慮進一步DXA評估與相關檢查	4	1,2
D	當髖骨骨鬆性骨折十年風險大於1.5%-3%之未曾接受任何治療的民眾宜考慮進一步DXA評估與相關檢查	4	1,2
D	當主要骨鬆性骨折十年風險大於20%之未曾接受任何治療的民眾宜考慮進行介入治療	4	3
D	當髖骨骨鬆性骨折十年風險大於3%之未曾接受任何治療的民眾宜考慮進行介入治療	4	3
D	FRAX預測百分數值的介入切點應考量經濟與保險因素	4	3
B	FRAX評估無法取代骨密度測量在骨質疏鬆症診斷的角色	2++	6

主要內容陳述

骨質疏鬆症的篩檢應分析各種風險因子是否存在，其中IOF一分鐘問卷分析個人生活習慣與家族史、個人疾病史與藥物史均值得參考。有明顯之風險因子存在，則應評估其骨密度。65歲以上的婦女，發生骨折之風險更大，應參考2007年版台灣婦女骨質疏鬆症之評估與治療流程以協助早期篩檢防治。老年男性骨折風險增加，在65歲以上者也宜參考2007年版台灣男性骨質疏鬆症之評估與治療流程以協助早期篩檢是否有骨質疏鬆症。

十年骨折風險評估工具 (Fracture Risk Assessment Tool,FRAX) 可以提供實用的骨鬆性骨折預測^[1,3]，目前已經有使用台灣的髖骨骨折發生率^[4]及相對十年內的人口死亡率資料整理出屬於台灣的預測公式於網站 (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=cht>) 使用。當預測主要骨鬆性骨折風險數值小於10%或髖骨骨折風險小於1.5% 則為低風險、當主要骨鬆性骨折風險數值介於10%~20%或髖骨骨折風險介於1.5%~3.0% 則為中度風險、當主要骨鬆性骨折風險數值大於20%或髖骨骨折風險大於3.0% 則為高風險^[1,2,3]。未曾接受任何治療與評估的40-90歲男女以FRAX評估時，若為中度風險時宜進一步接受DXA評估或相關檢查，若為高風險者宜接受介入性治療^[3]。

參考文獻

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F (2010) Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 21:407-413 (4)
2. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E (2008) FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 19:385-397 (4)
3. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E (2009) FRAX and its applications to clinical practice. *Bone* 44:734-743 (4)
4. Shao CJ, Hsieh YH, Tsai CH, Lai KA (2009) A nationwide seven-year trend of hip fractures in the elderly population of Taiwan. *Bone* 44:125-129 (2++)
5. Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, Silverman S (2008) Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Position Development Conference. *J Clin Densitom* 11:75-91 (2++)
6. Oyen J, Gjesdal CG, Brudvik C, Hove LM, Apalset EM, Gulseth HC, Haugeberg G (2010) Low-energy distal radius fractures in middle-aged and elderly men and women—the burden of osteoporosis and fracture risk: a study of 1,794 consecutive patients. *Osteoporos Int* 21:1257-1267 (2++)

第六章

骨質疏鬆症之預防與治療指引(非藥物類)

作者：蔡克嵩

摘要

造成骨質疏鬆以及其併發骨折的原因，包括眾多遺傳因素及環境因素。在防治骨質疏鬆及骨折時，這些環境因素之改善，大部分可由改善個人生活環境之安全性及生活習慣達成，雖然不容易，需要教育訓練與個人之意志來協助達成目標，但卻也是不可或缺的防治措施。就整個社會的角度來看，改善這些生活習慣與環境因素的成本，較諸藥物、手術等所耗費的資源也是較少的。以下就飲食、運動、生活型態、跌倒預防等分節闡述之。此外，骨折後之手術治療也是治療上很重要的一環，也單列一節討論。



■ 第一節 飲食

作者：林以勤

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
鈣及乳製品			
B	飲食中鈣質攝取量與骨礦物量/骨密度、減少骨質流失具有正相關性	1- 2+ 2-	3,4 2.5 1
B	飲食中較高的鈣質攝取與較低的骨折危險性有關	1- 2+	3.4 5
C	乳製品攝取與骨礦物量或骨密度具有正相關性	2+	5,7, 8
C	乳製品攝取與骨折危險性無關或顯著較低的骨折危險性(無隨機介入試驗)	2+	8
維生素D			
B	維生素D缺乏是導致骨質疏鬆的主要原因之一	1+ 1-	12 10
C	血清25(OH)D濃度(維生素D營養狀況指標)在正常範圍內與骨密度具有正相關性	2++	11
B	補充維生素D對於降低非脊椎骨折或髖骨骨折的危險性與血清25(OH)D濃度間具有劑量效應(血清濃度達75 nmol/L以上時)	1+ 1-	12 10
B	補充維生素D可改善肌肉功能而降低跌倒的危險性	1+ 2++	13 11
B	65歲以上老年人血清25(OH)D濃度宜在75 nmol/L以上以達降低非脊椎骨折及減少跌倒之效果	1+ 2++ 3	12,13 11 9
磷			
D	接受骨質生成藥物治療並服用高劑量鈣補充劑者若未同時增加磷之攝取或補充可能導致磷不足而影響骨基質生成作用	3	16
蛋白質			
B	蛋白質攝取與骨密度具有正相關性；補充蛋白質與較高的腰椎骨密度具有正相關性	1+ 2+	15 14
B	蛋白質攝取量與髖骨骨折發生率無顯著相關性；補充蛋白質與預防髖骨骨折發生無顯著相關性	1+ 2+	15 14
維生素K			
B	補充維生素K可減少血清中羧化不完全(undercarboxylated)的骨鈣蛋白(osteocalcin)濃度	2++	17 18

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	補充較低劑量(相當於可由日常飲食中獲得)之維生素K1(phylloquinone)攝取量(約200-500 g/d)對於腰椎和股骨頸骨密度改變量無顯著影響	2++	17 18
C	Phylloquinone攝取量與較低的髖骨骨折危險性相關	1- 2+	19 20
C	以高劑量MK-4 (menaquinone-4, 維生素K2)(每日45毫克)治療骨質疏鬆對於腰椎或手掌骨密度或骨折危險性具有保護效應	1- 2+	19 20
素食			
C	素食者之腰椎及股骨頸骨密度較非素食者為低；嚴格素食者(vegan)與非素食者之骨密度達統計上顯著差異；奶蛋素者(lactoovovegetarian)與非素食者間的骨密度差異較不顯著。	1- 2++	22 21
食鹽/鈉			
C	飲食中鹽份/鈉攝取量與尿鈣排出量具有正相關性	2+ 2-	24,25 23
C	飲食中鈉攝取量(以尿鈉排出量為指標)與髖骨及腰椎骨密度具有負相關性	2+	24 25

一、鈣質及乳製品

飲食中鈣質攝取不足所引起的血鈣離子濃度下降會藉由刺激副甲狀腺素(PTH)的分泌增加活性維生素D的合成，以提高腸道中鈣質的吸收並促使骨骼中的鈣質經由蝕骨作用(bone resorption)釋出至血液中，使血鈣離子濃度回升至正常狀態。反之，當血鈣濃度上升時則透過甲狀腺所分泌之降鈣素(calcitonin)的作用，抑制蝕骨作用並促進成骨作用(bone formation)的進行，使鈣質沈積於骨骼中，以降低血鈣濃度。飲食中足夠的鈣質攝取可抑制PTH分泌以減少蝕骨作用過度進行，並提供骨再塑作用中構成新骨質的成份。

關於鈣質攝取量與骨密度或骨質流失間的關聯性，與前瞻式的介入研究相較，橫斷式或是觀察性的研究結果較不一致。Riggs等及van Beresteijn等較早期的研究中同時納入停經前及停經後的女性，分析後並未觀察到日常飲食的鈣攝取量與骨質流失率具有相關性^[1, 2]。而Cumming在1990年進行的整合分析(meta-analysis)則於分析16篇橫斷式研究後觀察到“一致性”地鈣質攝取量與骨礦物量間具有低度($r<0.10$)且

顯著的正相關性；而同篇文獻在分析12項以停經後婦女為對象的前瞻式介入研究的結果亦得到鈣質補充與骨質流失率間“非常一致”的相關性，估計鈣質介入補充組與對照組間每年骨質流失率平均約0.8%的差異^[3]。惟作者亦提及當時所納入分析的研究有品質不一的問題。而Welten等在1995年所發表以18-50歲男女性為對象的整合分析中則觀察到27項橫斷式研究的結果顯示在停經前女性鈣質攝取量(平均攝取量436-1086 mg/d)與骨量具有顯著正相關($r=0.13$; 95% C.I.=0.09 – 0.16)，而兩篇長期追蹤(18-29歲女性，分別追蹤2年及3.4年)研究的分析結果則未發現鈣質攝取量(平均攝取量820及909 mg/d)與腰椎或橈骨中段的骨量改變有相關性；另在4項介入試驗的分析結果則顯示在停經前女性，以鈣補充介入(平均baseline intake 651–1000 mg/d; 補充劑量550–1500 mg/d)可預防於對照組所觀察到之各部位每年平均約1%的骨質流失(除尺骨以外之腰椎、橈骨、肱骨或全身平均)。不過本篇作者也強調分析中隨機對照試驗(RCTs)數量太少、飲食評估方法的差異皆是主要的問題^[4]。此外早期的研究多數是在雙能量X光吸收儀尚未問世或尚不普及的年代所進行的，關於骨礦物量檢測的準確度可能也較不一致。

至於介入研究則多顯示以補充劑增加鈣質攝取量具有正向效果。根據Heaney的系統性回顧，在37項以成年人為研究對象的介入試驗(包括RCTs, 平衡研究及骨代謝研究)中有35項的結果顯示增加鈣質攝取與減緩老化相關的骨質流失或降低至少一個部位的骨質疏鬆性骨折發生危險性有關^[5]。在兩項不具顯著性結果的研究中，其一是以77位健康男性為研究對象且對照組的鈣質平均攝取量高達1159 mg/d；另一項則以停經早期的女性為研究對象^[5]。而Shea等依據15項以停經後婦女為對象的介入試驗進行整合分析後發現在全身、腰椎(補充2年)、髖骨和橈骨中段等部位介入組在加權平均骨密度改變量的差異皆具統計上的顯著意義；而腰椎在補充介入第三或第四年的骨密度改變反而較補充一或二年時不顯著^[6]。介入組的骨折相對危險性(relative risk, RR)在脊椎部位為0.77(95% C.I. 0.54 – 1.09)和非脊椎部位的0.86(95% C.I. 0.43 – 1.72)；作者的結論認為鈣質補充介入對於停經後婦女的骨密度具有小量的正面效應，且具有減少脊椎骨折發生危險性的「趨勢」(trend)^[6]。

乳製品被認為是含鈣量最多的食物類型，此外乳製品中的其他成份如乳糖和酪胺酸則可促進鈣質的吸收；而乳製品亦為動物性蛋白質的良好來源，可刺激肝臟合成具有促進成骨作用的第一型類胰島素生長因子(IGF-I)，因此乳製品被視為重要的飲食鈣質來源。在2005 Dietary Guidelines Advisory Committee (DGAC)的報告中，32篇觀察性研究中有25篇顯示乳製品攝取量與BMC或BMD數據顯著正相關性^[7]；而其

後有四項RCTs 的結果皆觀察到乳製品攝取與BMC或BMD的正相關性^[2]。2005DGAC的報告亦顯示在八篇關於乳製品攝取與骨折危險性的觀察性研究中有5篇結果為顯著較低的骨折危險性，另三篇則顯示乳製品攝取量與骨折危險性間無關(無隨機介入試驗)^[7]。

我國對19歲以上成年男女性的鈣質攝取建議量(Dietary Reference Intake, DRI)訂定每日1000毫克為足夠攝取量(Adequate Intake, AI)；上限攝取量為2500毫克/日。

表6-1是根據行政院衛生署食品工業研究所之飲食成份資料庫、美國農業部的營養成份資料庫(Nutrient Database for Standard Reference)及各類食物常用份量所列出飲食中主要的鈣質來源。

▼ 表6-1 日常飲食主要鈣質來源

含鈣量(毫克)	食物名稱	份量
350 mg 以上	高鐵鈣脫脂奶粉、高鈣脫脂奶粉、高鈣高鐵脫脂奶粉、脫脂即溶奶粉	25克(約3大匙)
	脫脂高鈣鮮乳	240 c.c. (1馬克杯)
300-349 mg	奶蛋白、低脂奶粉、補體素	25克
	起司(Swiss, Mozzarella半脫脂, Cheddar) ²	1.5盎司(約40克)
	野莧菜	100克
250-299 mg	羊奶粉	25克(約3大匙)
	高鐵鈣脫脂牛乳、全脂鮮乳、低脂鮮乳、低脂保久乳、羊奶奶保久乳	240 c.c.
200-249 mg	高纖奶粉、高纖奶粉、全脂(即溶)奶粉	25克
	全脂保久乳、高鈣高蛋白鮮乳	240 c.c.
	起司(Blue, 全脂 Mozzarella) ²	1.5盎司
	黑芝麻	15克
	小魚干	10克
	芥蘭、黑甜菜、山芹菜	100克
120-199 mg	果汁奶粉	25克
	草莓優酪、高鈣調味乳、脫脂保久優酪乳、原味優酪乳	240 c.c.
	黑芝麻粉、芝麻醬	15克
	蝦皮	10克
	旗魚鬆	35克
	紅莧菜、莧菜、綠豆芽、紅鳳菜	100克

資料來源：1.行政院衛生署食品工業研究所^[2]

2.美國農業部營養成份資料庫^[26]

二、維生素D

維生素D與維持體內鈣及磷的平衡有關，且是腸道對鈣飲食中鈣質的主動吸收作用的調控因子，因此與骨骼健康有密切的關係。由於含有維生素D的天然食物種類並不多，因此除了維生素D強化食品及補充劑之外，一般仍以照射陽光是獲得維生素D的主要來源。缺乏維生素D會導致骨骼鈣化不足，造成兒童的佝僂症(rickets)或是成年人的軟骨症(osteomalacia)，並且可能導致骨質疏鬆而增加骨折的危險性。

血清中 $25(\text{OH})\text{D}$ (25-hydroxy vitamin D) 濃度是評估個體維生素D營養狀況的指標。血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度低於 25 nmol/L 為維生素D缺乏(deficiency)；在 $25\text{--}75 \text{ nmol/L}$ 則為維生素D不足(insufficiency)；濃度高於 250 nmol/L 時則可能產生不良反應(9)。Bischoff-Ferrari等在2005年進行維生素D補充介入對於預防骨折發生的整合分析，發現在納入之七項RCTs中補充劑量 $\leq 400 \text{ IU/d}$ 之兩項研究在髖骨或非脊椎骨折的效果都未達統計上的顯著意義；而補充劑量為 $700\text{--}800 \text{ IU/d}$ 的另五項研究則具有顯著降低髖骨(pooled RR=0.74, 95% C.I.=0.61-0.88)及非脊椎骨折(pooled RR=0.77, 95% C.I.=0.68-0.87)的效果，且骨折相對危險性降低與血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度間具有反向的線性關聯^[10]。在2009年12篇以65歲以上年長者為對象的RCTs進行整合分析，顯示補充劑量 $\leq 400 \text{ IU/d}$ 的3項研究對非脊椎骨折並無顯著的保護效果；而另9項補充劑量在 400 IU/d 以上($482\text{--}770 \text{ IU/d}$)則觀察到顯著的保護效果 (pooled RR=0.80, 95% C.I.=0.72-0.89) (髖骨骨折 pooled RR=0.82, 95% C.I.=0.69-0.97)；進一步分析顯示維生素D補充的骨折保護效果的劑量效應在血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度達 75 nmol/L 以上時顯著的提高^[11, 12]。

Bischoff-Ferrari等以8項RCTs進行維生素D補充介入與跌倒的整合分析，也發現維生素D的保護效果與劑量高低有關。較高劑量($700\text{--}1000 \text{ IU/d}$)的介入(7項)顯著降低跌倒發生的情形(pooled RR=0.81, 95% C.I.=0.71-0.92)，而兩篇包含低於 700 IU/d 的介入劑量則無保護效應(pooled RR=1.10, 95% C.I.=0.89-1.35)；同時也發現在血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度未達 60 nmol/L 者則無顯著效應(pooled RR=1.35, 95% C.I.=0.98-1.84)^[13]。

由上述整合分析結果顯示補充維生素D對於降低非脊椎骨折或髖骨骨折的危險性與血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度間具有劑量效應(75 nmol/L 以上時)；補充維生素D可改善肌肉功能而降低跌倒的危險性；但血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 若低於 60 nmol/L 則無顯著效果。因此美國及加拿大建議老年人維持血清 $25(\text{OH})\text{D}$ 濃度在 75 nmol/L 以達降低非脊椎骨折及減少跌倒之效果。由於飲食中維生素D含量有限，對於大多數成年白種人難以完全藉由

日光曝曬而產生足以維持此濃度之維生素D3；據推估700 IU/d的補充劑量可提高10 nmol/L的血清25(OH)D濃度，而1000 IU/d 的補充劑量則可增加血清濃度25 nmol/L^[9, 11]。

我國對19-50歲之成人維生素D的建議量(Recommended Dietary Allowance, RDA)為每日200 IU(5微克)；51-70歲為每日400 IU(10微克)；上限攝取量為2000IU(50微克)/日。

三、蛋白質

蛋白質是構成骨基質(bone matrix)的重要成份之一；然而關於蛋白質營養狀況或飲食中蛋白質攝取與骨骼健康的相關研究結論並不一致。飲食中所攝取的蛋白質——特別是動物性來源的蛋白質——被認為代謝後易增加人體的酸負荷(acid load)，而使血中酸鹼度降低；人體為了調控酸鹼平衡恆定作用的機制之一，即為提高蝕骨作用以釋出骨骼中的質子和各種鹼性離子，因而被認為會造成骨質流失。而另一方面蛋白質攝取也被認為會增加尿鈣流失而影響人體的鈣留存量(calcium retention)。然而就許多研究分析的結果顯示，每公斤體重1.0-1.5克的蛋白質攝取量與維持正常的鈣恆定作用具有正相關性，亦不會影響骨骼系統的代謝^[14]。

在Darling等人於2009年所進行的系統性回顧和整合分析中，橫斷式的調查或世代研究在各主要部位的BMD與蛋白質攝取量皆有正相關性，蛋白質攝取量約可解釋1-2%的BMD；而針對6篇高品質的RCTs所進行的整合分析顯示，蛋白質介入補充與腰椎骨密度具有顯著正相關(補充組與對照組weighted mean difference=0.02, 95% C.I.=0.00-0.04)，且可降低蝕骨作用指標；然而在減少髖骨骨折發生危險性方面，無論是世代研究或補充介入皆缺乏顯著明確的關聯性^[15]。

我國現行對成年人蛋白質的攝取建議量(RDA)分別為：19-30歲男性 60 g/日，女性50 g/日；31-50歲男性56 g/日，女性48 g/日；51-70歲男性54 g/日，女性47 g/日；71歲以上男性58 g/日，女性50 g/日。

四、磷

磷與鈣所形成的hydroxyapatite [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]是骨基質中主要的礦物結晶鹽。此外，血磷濃度也受到內分泌機制的嚴密調控，而磷缺乏引起之低血磷會影響成骨作用及礦物化作用，並刺激PTH分泌而增加尿鈣流失。Heaney指出由於飲食中未被吸收的鈣質可能會與其他包括磷在內的礦物質複合而影響吸收；骨質疏鬆症病患，

特別是老年人，在接受刺激骨質生成作用類的抗骨鬆藥物治療及合併使用較高劑量的鈣補充劑時，應特別注意磷的攝取量是否足夠維持正平衡，以免影響骨基質的生成作用^[16]。

我國對19 -30歲及51歲以上成年男女性的磷之足夠攝取量(Adequate Intake, AI)建議為每日800毫克、31-50歲為600毫克/日。

五、維生素K

是骨鈣蛋白(osteocalcin)進行羧化作用(carboxylation)所必需的輔因子。骨鈣蛋白是骨基質中含量最多的非膠原類(non-collagen)蛋白質，其羧化作用與捕捉固定hydroxyapatite的能力有關，因而可能影響成骨作用及骨密度、骨骼強度等。測定血中羧化不完全(undercarboxylated)的骨鈣蛋白佔總骨鈣蛋白的比例(%ucOC)可作為維生素K營養狀況的指標之一。

天然食物中的維生素K包括存在於綠葉蔬菜或部份植物性油脂中的phyloquinone (K1)，以及可在動物組織中發現或由腸道菌叢製造之menaquinones。Shea和Booth的系統性回顧中根據橫斷式觀察或世代研究的分析結果，提出飲食中phyloquinone的攝取量與髋骨骨折危險性間具有負相關性，以及老年人血中較高的ucOC與髋骨骨折危險性有關的結論，而phyloquinone攝取量與骨密度間的關聯性則缺乏一致的結果；然而以phyloquinone補充介入的RCTs 則未觀察到與降低髋骨骨折危險性的顯著效應^[17]。Cashman等的文獻回顧也指出，補充維生素K1對於減少老年人在主要部位(全身平均、腰椎、橈骨中段、股骨頸等)的骨質流失並無顯著效應^[18]。Cockayne等以維生素K補充介入的RCTs進行系統性回顧及整合分析，顯示在13篇介入試驗中有12篇皆觀察到補充phytonadione (合成維生素K)或MK-4顯著減少骨質流失；而在7項有骨折資料的研究經整合分析後顯示補充MK-4顯著降低脊椎骨折($OR=0.4, 95\% CI=0.25-0.65$)、髋骨骨折($OR=0.23, 95\% CI=0.12-0.47$)、及非脊椎骨折($OR=0.19, 95\% CI=0.11-0.35$)的危險性，然而7項研究皆以日本人為研究對象^[19]。此外Iwamoto等以停經後婦女為目標對象所進行的系統性文獻回顧中指出，補充維生素K1或K2雖未能明顯改善骨密度，但可顯著降低血中ucOC的比例，並減少股骨頸骨折的發生率；作者推論維生素K的補充可增加骨骼強度或改善骨骼品質因而降低骨折的發生^[20]。

根據上述文獻回顧的結果，較高的維生素K1攝取或是維生素K的補充(MK-4)可能增加骨鈣蛋白的羧化作用而改善骨骼強度，減少骨折發生率。日本將維生素K2列為

骨質生成類的骨質疏鬆治療藥物，以MK-4治療骨質疏鬆的劑量高達45 mg/日。我國則尚未訂定維生素K的建議量或足夠攝取量。

六、素食

素食依其食物選擇限制程度又可分為奶素(lactovegetarian)、蛋素(ovo-vegetarian)、奶蛋素(lactoovovegetarian)，以及嚴格素食(vegan)等類型。一般認為素食者由於在乳製品及動物性食品攝取限制，因此在鈣及維生素D等維持骨骼健康相關的營養素攝取量會低於非素食者，因而可能導致較低骨量或骨密度而增加骨質疏鬆或骨折的危險性；然而以大量蔬菜和水果取代動物性食物的素食型態則可能藉由攝取較多的鉀、鎂等礦物質以及在體內代謝後形成較高的鹼負荷量(net base load)，因而有利維持骨骼健康或降低骨中所貯存的各種鹼離子及質子必須經蝕骨作用釋出以中和一般飲食所造成的酸負荷(acid load)的情形。Smith在檢視多項大型世代研究後於其文獻回顧的報告中指出，嚴格素食者的髖骨骨密度顯著低於非素食者，但在鈣質及維生素D的攝取量則缺乏一致性的差異趨勢；亦無足夠證據顯示嚴格素食者較非素食者有較高的髖骨骨折危險性^[21]。依據Ho-Pham等所進行的整合分析結果顯示，素食者較非素食者之股骨頸骨密度及腰椎骨密度約低4%(95% C.I.=2%-7%)，且腰椎骨密度的差異在嚴格素食者(6%; 95% C.I.=2%-9%)較奶蛋素者(2%; 95% C.I.=1%-4%)顯著；然而素食者的骨密度會較非素食者低5%以上的可能性在股骨頸及腰椎分別為42%及32%，作者因而認為素食者與非素食者在骨密度的差異不足以造成對骨折危險性的顯著影響^[22]。

七、避免高鈉攝取

飲食中鈉的攝取量與尿鈣排出量具有正相關性，可能導致負鈣平衡而增加蝕骨作用速率以釋出骨中鈣質。de Wardener與MacGregor在2002年針對鹽份攝取對健康的影響進行的文獻回顧中指出，飲食中高鈉攝取確實與尿鈣排出量增多有關，且與髖骨骨折危險性有正相關性，並推測將鈣質攝取量加倍或將鈉攝取量減半可達到相同的減少骨量流失的效果^[23]。而在Teucher及Fairweather-Tait於2003年的文獻回顧中顯示，尿液中鈉與鈣的排出量確實具有正相關性，並依據三項橫斷式研究的資料估計尿中鈉排出量每增加100 mmol/d (2300 mg) 則會使尿鈣排出量增加1 mmol/d (40 mg)；至於飲食中鈉質攝取量與尿鈣排出量、骨轉換率指標、或與骨密度/骨折危險性間的分析結果則缺乏定論^[24]。最近香港中文大學Woo等人的一項分析報告中指出，由1098位65歲以上香港華人的資料顯示髖骨骨密度與尿中鈉/肌酸酐比值成負關

聯，與BMI、尿中鉀/肌酸酐比值及飲食中鈣質攝取量成正向關聯；腰椎骨密度亦與尿中鈉/肌酸酐比值成負向關聯，並與BMI、飲食中鈣質攝取量及收縮壓成正向關聯；該族群的飲食鈣質平均攝取量約 $580 \pm 282\text{ mg/d}$ ，而有78%的個案其鈉平均攝取量在 2300 mg/d 以上；作者推論飲食中高鈉攝取所形成的高尿鈉具有增加尿鈣排出量的效應，可藉由降低飲食鈉攝取量改善^[25]。

參考文獻

- Riggs BL, Wahner HW, Melton LJ, 3rd, Richelson LS, Judd HL, O'Fallon WM (1987) Dietary calcium intake and rates of bone loss in women. *J Clin Invest* 80:979-982 (2-)
- van Beresteijn EC, van 't Hof MA, Schaafsma G, de Waard H, Duursma SA (1990) Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in perimenopausal women: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 47:338-344 (2+)
- Cumming RG (1990) Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 47:194-201 (1-)
- Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA (1995) A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 125:2802-2813 (1-)
- Heaney RP (2000) Calcium, Dairy Products and Osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 19:83-99 (2+)
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G (2002) Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 23:552-559 (1-)
- Dietary Guidelines Advisory Committee (2005) Chapter 5: Food Groups to Encourage. *Dietary Guidelines for Americans 2005*. United States Department of Agriculture (2+)
- Heaney RP (2009) Dairy and Bone Health. *J Am Coll Nutr* 28:82-90 (2+)
- Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada (2010) Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 182:E610-618 (3)
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2005) Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA* 293:2257-2264 (1-)
- Bischoff-Ferrari H (2009) Vitamin D: What is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23:789-795 (2++)

12. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowsky J (2009) Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 169:551-561 (1+)
13. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowsky J (2009) Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 339:3692 (1+)
14. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL (2003) Low Protein Intake: The Impact on Calcium and Bone Homeostasis in Humans. *J Nutr* 133:855-861 (2+)
15. Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA (2009) Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 90:1674-1692 (1+)
16. Heaney RP (2004) Phosphorus Nutrition and the Treatment of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 79:91-97 (3)
17. Shea MK, Booth SL (2008) Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutrition Reviews* 66:549-557 (2++)
18. Cashman KD, O'Connor E (2008) Does high vitamin K1 intake protect against bone loss in later life? *Nutr Rev* 66:532-538 (2++)
19. Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, Shearer MJ, Gilbody S, Torgerson DJ (2006) Vitamin K and the Prevention of Fractures: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 166:1256-1261 (1-)
20. Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, Matsumoto H (2009) High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res* 29:221-228 (2+)
21. Smith AM (2006) Veganism and osteoporosis: A review of the current literature. *Int J Nurs Pract* 12:302-306 (2++)
22. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Nguyen TV (2009) Effect of vegetarian diets on bone mineral density: a Bayesian meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 90:943-950 (1-)
23. de Wardener HE, MacGregor GA (2002) Harmful effects of dietary salt in addition to hypertension. *J Hum Hypertens* 16:213-223 (2-)
24. Teucher B, Fairweather-Tait S (2003) Dietary sodium as a risk factor for osteoporosis: where is the evidence? *Proc Nutr Soc* 62:859-866 (2+)
25. Woo J, Kwok T, Leung J, Tang N (2008) Dietary intake, blood pressure and osteoporosis. *J Hum Hypertens* 23:451-455 (2+)
26. USDA Agricultural Research Service (ARS) (2010) Release 23. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search/> (3)
27. 行政院衛生署：台灣地區食品營養成分資料庫2010。
<http://www.doh.gov.tw/FoodAnalysis/ingredients.htm> ,

■ 第二節 運動

作者：衛沛文

運動介入或身體活動以增加或預防骨密度流失的建議

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	低至中強度荷體重撞擊運動 — 走路對股骨頸骨密度的改善效果較為一致與明顯，從事快速走路的效果高於慢速走路的效果，較長介入時期的效果高於較短介入時期的效果，對於原本是低骨密度者有較高的訓練效果。	1++	1
		1+	3-6
		2++	7
		1-	2
A	高強度荷體重撞擊運動 — 慢跑與跑步運動可有效改善成年人腰椎、股骨頸與跟骨的骨密度。	1+	8,9
		2++	10-12
A	綜合型荷體重撞擊運動 — 同時從事走路、慢跑、與爬樓梯多項有氧運動，可有效改善停經後婦女多個重要身體部位（腰椎、股骨頸、股骨近端）的骨密度。	1+	13-17
A	特殊撞擊運動 — 地面反作用力達體重 2 倍以上的反覆跳、跳繩、踏步、踏階運動等等，可改善停經前與停經後婦女的腰椎及股骨頸骨密度。	1+	17-22
A	綜合型阻力/重量運動可有效改善停經前或停經後婦女腰椎與股骨頸的骨密度，訓練效果是具部位特異性。	1++	25,26
		1+	23,24
B	可同時改善腰椎、上肢及下肢（具部位特性）骨密度但需要高度與長期訓練的運動包括棍網球（squash）與網球運動。	2++	27, 28
B	沒有實證醫學研究顯示游泳運動可增加骨密度，但是成年人長期從事游泳運動訓練可能會減少全身多個部位的骨密度。	1+	29
		2++	30,31
B	沒有實證醫學研究顯示腳踏車運動可增加骨密度，但是成年人長期從事腳踏車運動訓練可能會減少腰椎的骨密度。	2++	32-35
A	沒有足夠的實證醫學研究可支持太極拳運動能有效減少骨密度的流失。	1++	39
		1+	36,38
		1-	37

運動是由單一或多個身體部位的動作 (movement) 所構成，在研究運動對骨骼健康的時候，所關注的某一動作或多個動作組合與外物有「觸碰」的情形，稱之為撞擊運動 (impact exercise)，撞擊運動中出現的反作用力與體重並非有直接關係稱為非荷體重撞擊運動 (non-weight-bearing impact exercise)，例如用拳頭擊沙袋、排球擊球、拍手掌、用腳踢破木板、用足底踏地面（由非踏地腳支撐體重）等的動作是非荷體重撞擊運動。撞擊運動中出現的反作用力與體重有直接關係（如地面作用力）稱為荷體重撞擊運動。

(weight-bearing impact exercise)，走路是低強度的荷體重撞擊運動，快走是中強度的荷體重撞擊運動，而慢跑、跑步、與跳繩是屬較高強度的荷體重撞擊運動。

• 低至中強度的荷體重撞擊運動 — 走路與快走

走路對股骨頸骨密度的改善效果較為一致與明顯，從事快速走路的效果高於慢速走路的效果，較長介入時期的效果高於較短介入時期的效果，對於原本是低骨密度者有較高的訓練效果。

一篇系統性文獻探討採用Meta分析法^[1] 分析8篇符合標準的RCT單純走路運動介入計劃，結果顯示走路運動介入計劃，對停經後婦女股骨頸骨密度的改善效果較具有實證支持，對於減少腰椎骨密度的流失，未能有肯定性的結論；作者從其中的5篇研究獲得實驗組與控制組股骨頸骨密度的加權平均差 (weighted mean difference)為 $0.014 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ [隨機效果(random effects)]；此系統性文獻探討除了使用多種統計分析法外，亦分為子組分析，包含有受試者退出率 (attrition rate)，營養補充品 (nutrition supplement)、荷爾蒙療法 (hormone replacement therapy)、以及測量儀器；但是沒有比較不同走路速度的效果。較早時期的一篇系統性文獻探討^[2] 蒐集10篇研究 (只有5篇為RCT)，受試者為50歲以上男性及女性，使用Meta分析後發現走路介入計畫可顯著改善腰椎骨密度的流失，對股骨頸或跟骨密度的改善卻無顯著效果；此篇系統性文獻探討同樣缺乏不同走路速度的比較。

從一些快走運動介入計劃的研究中發現，快走對停經後婦女腰椎骨密度具有正面的效果，例如運動強度高於無氧閾 (anaerobic threshold)，速度約為每小時7.2公里 (每小時4.5英哩)，每週3次，每次30分鐘，為期7個月後可增加停經後婦女腰椎骨密度約1%，而控制組腰椎骨密度則減少1.7%^[3]。另外，停經後婦女以每小時6.1公里 (每小時3.8英哩) 的速度，每天約走路5公里，經15週後，其全身 (+0.4%, +0.005 g · cm⁻²) 及足部 (+0.08%, +0.001 g · cm⁻²) 的骨密度有顯著增加，慢速走路組在這兩部位的骨密度則出現減少現象 (分別是 -1.3% 與 -1.1%)^[4]。

上述快走運動對停經後婦女身體一些部位骨密度流失的減少效果，雖然具有統計顯著性，但是改變的幅度並不大，可能與介入時期較短有關。經長達2年快走運動計畫後^[5]，手臂曾有骨折的停經後護士，其股骨頸骨密度與控制組比較，有2%相對的淨增加，不過對腰椎骨密度無幫助；獲得較大幅度的訓練效果，可能因為有2年的介入時期，另一個可能的解釋是因為受試者本身的骨密度偏低的緣故。已是屬低骨密度 (osteopenia) 或患有骨質疏鬆症 (osteoporosis) 的停經後婦女，只從事中強度的走

路 (最大攝氧的50%，速度不詳) 運動計劃，經12個月後，運動組的腰椎骨密度增加1.7%，控制組減少1.9%，相對差異約有4%^[6]；看來對低骨密度者，就是從事中速度的走路運動計劃，亦可獲得顯著的效果。

長時期從事有規律的低中強度運動，例如走路，對預防骨折亦可產生不錯的效果。世代研究(12年)^[7]發現每週從事至少4小時走路(無做其他運動)的護士，與1週走路少於1小時(無做其他運動)的護士比較，前者股骨骨折的風險可下降41%。

●高強度荷體重撞擊運動—慢跑與跑步

慢跑與跑步運動產生比走路較大的地面反作用力(Ground Reaction Force, GRF)，即是對骨塊的上下縱軸產生較大的撞擊力量(impact force)，可有效改善成年人腰椎、股骨頸與跟骨的骨密度，男性跑步訓練持續至老年可減少相關部位骨密度的流失。

年輕(平均年齡19.9歲)女生經8個月漸進負荷的跑步訓練後^[8]，腰椎骨密度顯著的增加了1.3%，與重量訓練組的結果相似(+1.2%)，但是兩組骨股近端(骨股頸、髋骨粗隆與Ward's三角帶)的骨密度於訓練後並沒有改變。平均每月跑141公里的成年男性(38-68歲，年均48歲)，9個月的訓練後，其足跟骨量(bone mineral content)增加了3%^[9]。

橫斷研究顯示耐力跑運動員(19-54歲，平均32歲)之全身(+3.6%)、腿(+9.6%)、股骨頸(+10.0%)、髋骨粗隆(+9.9%)、以及Ward's三角帶(+11.8%)的骨密度皆顯著的高於對照組^[10]。長期(7-70年，中數為55年)從事跑步及越野滑雪的高齡男運動員(70-81歲，平均74歲)，其足跟骨密度($0.186 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$)顯著的高於對照組($0.165 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$)，而且多達12.7%(11-16%)^[11]。美國第3次全國健康與營養檢查調查(National Health and Nutrition Examination Survey)發現1個月內從事9次及以上男性慢跑者的股骨骨密度($1.104 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$)高於1個月從事1-8次慢跑者($1.071 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$)3.1%，而1個月從事1-8次慢跑者的股骨骨密度高於不運動者($1.036 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$)3.4%^[12]。

●綜合型荷體重撞擊運動—走路、慢跑、與爬樓梯

同時從事走路、慢跑、與爬樓梯多項有氧運動，可有效改善停經後婦女多個重要身體部位(腰椎、股骨頸、股骨近端)的骨密度。

停經後婦女(60-74歲)從事走路、慢跑、爬樓梯運動，由中強度開始逐漸增加至高強度，1年之後增加了全身(+2%)、腰椎(+1.8%)、股骨頸(+3.5%)、與股骨

近端-Ward's 三角帶 (+6.1%) 部位的骨密度 [13]。對於較年輕正處於停經過渡期 (perimenopausal) 的婦女 (52-53歲)，在從事18個月中-高強度的有氧運動 (走路、慢跑、爬樓梯、踩健身腳踏車) 的期間，股骨頸的骨密度並沒有明顯流失的趨勢 (每月增加 $0.00074 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$) [14]。接受荷爾蒙治療 (hormone replacement therapy) 的停經後婦女 (60-72歲)，加上從事荷體重的有氧運動 (由中強度漸增至高強的走路、慢跑、爬樓梯運動)，可增加全身、腰椎、股骨頸、與股骨近端-Ward's 三角帶的骨密度，而且其增加量更是高於只從事相同運動或只接受荷爾蒙治療者的增加量 [15]；然而，只從事運動的好處，是既可改善骨密度，又可避免接受荷爾蒙治療而可能引起的副作用。在有補充鈣質的情況下 (每天1,500 mg；是平均鈣質攝取量的60%) 的停經後婦女 (55-70歲)，從事高強度有氧運動，包括走路、慢跑、爬樓梯運動，每週3次，每次50-60分鐘，強度為最大攝氧的70-90%，另外加入小量抗阻力運動，9個月後腰椎骨密度增加達5.2%，22個月後達6.1%，停止訓練13個月後則回復至只高於訓練前 1.1%；補充相同鈣質量的控制組的腰椎骨密度卻無顯著的改變 [16]。荷體重運動雖然可改善腰椎與股骨端的骨密度，但效果是具部位特異性 (site-specific)，缺乏對上肢撞擊的刺激，並不能預防手腕極遠端 (ultradistal wrist) [15] 或橈骨遠端 (distal radius) [14, 17] 骨密度的流失。

●特殊撞擊運動 — 舉足跟、登階/踏箱、跳躍、踏步運動

從事特殊高撞擊運動，達2倍體重以上的地面反作用力，例如反覆跳、跳繩、用力踏步、踏階運動等，每週3天，為期6個月以上，可改善停經前與停經後婦女的腰椎與股骨頸的骨密度。

停經後婦女從事相等於地面反作用力達2倍體重以上的高撞擊運動，包括分腿跳 (jumping jack)、原地跑步 (running-in-place)、膝碰肘跳躍 (knee-to-elbow with jump) 等，或者做地面反作用力低於1.5倍體重的低撞擊運動，包括慢走、快走、舉放足跟 (heel jack without a jump) 等；1天20分鐘，每週3天，共12個月，皆可保持腰椎的骨密度 [18]。年輕女生 (平均年齡20.5歲)，1天作最大重垂直跳10次，每週3天，6個月後，腰椎與股骨頸的骨密度增加約 2.5%，不過在其他部位 (Ward's 三角帶、蹠骨粗隆、全蹠骨) 的骨密度則沒有改變 [19]。停經前年輕女生 (35-45歲) 接受每週3次，地面反作用力2.1-5.6倍體重的有氧跳躍與踏高階之高撞擊運動，為期18個月後，腰椎、股骨頸、腓骨近端等多個部位的骨密度都有顯著的增加 [17]。年輕女生 (平均32歲) 每天從事跳躍或跳繩式動作50次，6個月後其蹠骨粗隆骨密度增加3-4%，股骨

頸的骨密度亦有增加的趨勢，而腰椎骨密度卻沒有改變^[20]。其他能增加受反作用力身體部位骨密度的特殊高撞擊運動計畫：每週3天、為期12個月的跑、跳、用力踏步、向下墜落運動 (drops)^[21, 22]。

● 綜合型阻力/重量運動訓練 (resistance exercise training / weight training)

從4篇系統性文獻探討的分析，顯示阻力/重量運動可有效改善停經前或停經後婦女腰椎、股骨頸的骨密度。Wolff 等^[23] 從25篇RCT研究推算出阻力/重量運動訓練的加權總實驗效果 (weighted overall treatment effect)，是每年可預防或逆轉腰椎或股骨頸約1% 的骨密度流失，此結果與Wallace 與Cumming^[24] 之系統性文獻分析腰椎骨密度改變的結果相似，後者指出阻力/重量運動訓練可增加腰椎骨密度1.2% (停經前) 至1.0% (停經後)。Martyn-St James 與 Carroll^[25] 從14篇停經後婦女的 RCT 研究推算出阻力/重量運動訓練可顯著增加腰椎骨密度 $0.006 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ (fixed effect, $P=0.006$)，又從11篇停經後婦女的RCT研究推算出股骨頸骨密度增加 $0.010 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$ (random effect, $P=0.11$)。Zehanacker 等^[26] 之系統性文獻探討指出阻力 / 重量運動訓練效果是具有部位特性，即是有對抗重力，支撐體重之骨骼部位，或受到肌肉收縮拉力的骨骼部位，始有被刺激而出現骨密度的改變，故此在從事阻力 / 重量運動訓練的時候，應能兼顧上肢與下肢的均衡發展；除此之外，Zehanacker 等^[26] 彙整不同介入研究中能產生訓練效果的阻力/重量運動訓練處方，指出運動強度應設定在只能做1次之最大力量 (one-repetition maximum) 的70-90%，頻率為每週3天，一天2-3組，每組8-12次，介入時期需長達1年。

● 其他運動 - 改善全身性或部位特性的骨密度

可同時改善腰椎、上肢及下肢 (具部位特性) 骨密度但需要高度與長期訓練的運動包括棍網球 (squash) 與網球運動。

芬蘭女棍網球運動員多個身體部位的骨密度皆顯著的高於無訓練的女護士在相同部位的骨密度，包括：腰椎 (+13.8%)、股骨頸 (+16.8%)、股骨遠端 (distal femur, +11.2%)、髌骨 (patella, +6.7%)、腓骨近端 (proximal tibia, +12.6%)、足跟 (+18.5%)、橈骨遠端 (distal radius, +11.3%)。而練習有氧舞蹈女性只有在股骨頸 (+8.5%)、腓骨近端 (+5.5%)、足跟 (+13.6%) 部位高於對照組，在橈骨遠端部位 (-7.8%) 却顯著的低於無訓練的對照組^[27]。職業網球男運動員的慣用手前臂 (+6.5%)、腰椎 (+15%)、股骨部位 — 股骨頸、Ward's 三角帶、大粗隆與粗隆間 (+10 至 +15%)

皆高於非運動訓練者，但兩者在左前手臂、左腿及右腿部位的骨密度並無差異^[28]。

● 游泳與腳踏車運動 (Swimming and leg cycling exercise)

沒有實證醫學研究顯示游泳運動可增加骨密度，但是成年人長期從事游泳運動訓練可能會減少全身多個部位的骨密度。沒有實證醫學研究顯示腳踏車運動可增加骨密度，但是成年人長期從事腳踏車運動訓練可能會減少腰椎的骨密度。

動物實驗使用青春前期小鼠從事 16 週游泳訓練後，全身多個部位 (包括頭骨、肱骨、脊椎、股骨、腓骨) 的骨密度皆低於對照組 5-9%^[29]。長期從事非荷體重之長距離游泳男運動員，其全身 (-10.4%) 及下肢 (-14.8%) 的骨密度皆低於非訓練的對照組^[30]。若與其他 12 個運動項目的男運動員比較，男游泳運動員的腰椎與腿部的骨密度低於其他運動項目的平均值^[31]。

長期從事腳踏車運動訓練的高齡 (平均 51.8 歲) 男運動員，其腰椎 (-10.1%) 及髖骨 (-11.4%) 的骨密度皆顯著的低於非訓練的對照組^[32]，中年的 (平均 38.1 歲，20-59 歲) 腳踏車男運動員亦在此兩部位低於 (分別是 -4.8% 與 -10.0%) 長期從事跑步訓練的男運動員^[33]；腳踏車訓練對脊椎骨密度的不良影響，包括脊椎前後側與左右側的測量，分別低於非訓練對照組 6.7% 與 14.3%^[34]。較年輕 (平均 24.7 歲，組距 20-30 歲) 腳踏車男運動員的運動特性部位 (腰椎、髖骨與全身) 骨密度並沒有異於同齡的一般人^[35]。

● 太極拳運動 (Tai Chi exercise)

太極拳運動的動作較緩慢，撞擊性低，比較不會消耗體力，因此不少中老年人選擇太極拳作為健身的運動，然而亦是因為太極拳的運動強度低，缺乏對骨的直接物理壓力的刺激，RCT 研究顯示沒有足夠的證據可支持太極拳運動能有效減少骨密度的流失。一篇蒐集 5 篇符合標準的 RCT (Randomized Control Trial) 及 2 篇 CCT (Controlled Clinical Trial) 的系統性文獻探討^[36]，顯示多數的太極拳運動介入計劃，未能改善停經後婦女腰椎、股骨頸、髖骨等重要部位骨密度的流失；這些研究全以中老年人為對象，介入時期 4 至 12 個月，對於這類撞擊性較低的運動訓練，是否需要較長的介入時期，始能產生明顯的效果，有待進一步研究的證實。另一篇蒐集 2 篇 RCT 及 4 篇非 RCT 研究的系統性文獻探討^[37] 認為練習太極拳運動有可能改善停經後婦女骨密度，但由於只有 2 篇 RCT，故其結論的說服力較低。雖然太極拳運動的訓練對改善停經後婦女骨密度的效果並不顯著，但高齡者從事太極拳運動，似乎可增進其身體功

能、降低血壓、與減低跌倒的風險^[38]，可惜大多數有關太極拳運動訓練介入研究的品質皆經不起 CONSORT (Consolidated Standards for Reporting Trials) 的考驗^[39]，未來的研究應該更加嚴謹以提高太極拳運動訓練研究的內在效度 (internal validity)，以建設良好的實證科學。

參考文獻

1. Martyn-St James M, Carroll S (2008) Meta-analysis of walking for preservation of bone mineral density in postmenopausal women. *Bone* 43:521-531 (1++)
2. Palombaro KM (2005) Effects of walking-only interventions on bone mineral density at various skeletal sites: A meta-analysis. *J Geriatr Phys Ther* 28:102-107 (1-)
3. Hatori M, Hasegawa A, Adachi H, Shinozaki A, Hayashi R, Okano H, Mizunuma H, Murata K (1993) The effects of walking at the anaerobic threshold level on vertebral bone loss in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 52:411-414 (1+)
4. Borer KT, Fogleman K, Gross M, La New JM, Dengel D (2007) Walking intensity for postmenopausal bone mineral preservation and accrual. *Bone* 41:713-721 (1+)
5. Ebrahim S, Thompson PW, Baskaran V, Evans K (1997) Randomized placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Age and Ageing* 26:253-260 (1+)
6. Yamazaki S, Ichimura S, Iwamoto J, Takeda T, Toyama Y (2004) Effect of walking exercise on bone metabolism in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 22:500-508 (1+)
7. Feskanich D, Willett W, Colditz G. (2002) Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 288:2300-2306 (2++)
8. Snow-Harter C, Bouxsein ML, Lewis BT, Carter DR, Marcus R (1992) Effects of resistance and endurance exercise on bone mineral status of young women: A randomized exercise intervention trial. *J Bone Min Res* 7:761-769 (1+)
9. Williams JA, Wagner J, Wasnich R, Heilbrun L (1984) The effect of long-distance running upon appendicular bone mineral content. *Med Sci Sports Exerc* 16:223-227 (1+)
10. Brahm H, Ström H, Piehl-Aulin K, Mallmin H, Ljunghall S (1997) Bone metabolism in endurance trained athletes: A comparison to population-based controls based on DXA, SXA, quantitative ultrasound, and biochemical markers. *Calcif Tissue Int* 61:448-454 (2++)

11. Suominen H, Rahkila P (1991) Bone mineral density of the calcaneus in 70- to 81-yr-old male athletes and a population sample. *Med Sci Sports Exerc* 23:1227-1233 (2++)
12. Mussolini ME, Looker AC, Orwoll ES (2001) Jogging and bone mineral density in men: results from NHANES III. *Am J Public Health* 91:1056-1059 (2++)
13. Kohrt WM, Ehsani AA, Birge SJ (1997) Effects of exercise involving predominantly either joint-reaction or ground-reaction forces on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 12:1253-1261 (1+)
14. Heinonen A, Oja P, Sievänen H, Pasanen M, Vuori I (1998) Effect of two training regimens on bone mineral density in healthy perimenopausal women: A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 13:483-490 (1+)
15. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ (1995) Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res* 10:1302-1311 (1+)
16. Dalsky GP, Stocke KS, Ehsani AA, Slatopolsky E, Lee WC, Birge SJ (1988) Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 108:824-828 (1+)
17. Heinonen A, Kannus P, Sievänen H, Oja P, Pasanen M, Rinne M, Uusi-Rasi K, Vuori I (1996) Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporosis fractures. *Lancet* 348:1343-1347 (1+)
18. Grove KA, Londeree BR (1992) Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise. *Med Sci Sports Exerc* 24:1190-1194 (1+)
19. Kato T, Terashima T, Yamashita T, Hatanaka Y, Honda A, Umemura Y (2006) Effect of low-repetition jump training on bone mineral density in young women. *J Appl Physiol* 100:839-843 (1+)
20. Bassey EJ, Ramsdale SJ (1994) Increase in femoral bone density in young women following high-impact exercise. *Osteoporos Int* 4:72-75 (1+)
21. Vainionpää A, Korpelainen R, Leppäläluoto J, Jämsä T (2005) Effects of high-impact exercise on bone mineral density: a randomized controlled trial in premenopausal women. *Osteoporos Int* 16:191-197 (1+)
22. Vainionpää A, Korpelainen R, Väänänen HK, Haapalahti J, Jämsä T, Leppäläluoto J (2009) Effect of impact exercise on bone metabolism. *Osteoporos Int* 20:1725-1733 (1+)
23. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW (1999) The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre-and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 9:1-12 (1+)
24. Wallace BA, Cumming RG (2000) Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 67:10-18 (1+)

25. Martyn-St James M, Carroll S (2006) High-intensity resistance training and postmenopausal bone loss: A meta-analysis. *Osteoporos Int* 17:1225-1240 (1++)
26. Zehnacker CH, Bemis-Dougherty A (2007) Effect of weighted exercises on bone mineral density in post menopausal women: A systematic review. *J Geriatric Phys Therapy* 30:79-88 (1++)
27. Heinonen A, Oja P, Kannus P, Sievänen H, Häapasalo H, Mänttäri A, Vuori I (1995) Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. *Bone* 17:197-203 (2++)
28. Calbet JAL, Moysi JS, Dorado C, Rodriguez LP (1998) Bone mineral content and density in professional tennis players. *Calcif Tissue Int* 62:481-496 (2++)
29. Buie HR, Boyd SK (2010) Reduced bone mass accrual in swim-trained prepubertal mice. *Med Sci Sports Med* 42:1834-1842 (1+)
30. Magkos F, Yannakoulia M, Kavouras SA, Sidossis LS (2007) The type and intensity of exercise have independent and additive effects on bone mineral density. *Int J Sports Med* 28:773-779 (2++)
31. Morel J, Combe B, Francisco J, Bernard J (2001) Bone mineral density of 704 amateur sportsmen involved in different physical activities. *Osteoporos Int* 12:152-157 (2++)
32. Nichols JF, Palmer JE, Levy SS (2003) Low bone mineral density in highly trained male master cyclists. *Osteoporos Int* 14:644-649 (2++)
33. Rector RS, Rogers R, Ruebel M, Hinton PS (2008) Participation in road cycling vs. running is associated with lower bone mineral density in men. *Metabolism* 57:226-232 (2++)
34. Smathers AM, Bemben MG, Bemben DA (2009) Bone density comparisons in male competitive road cyclists and untrained controls. *Med Sci Sports Med* 41:290-296 (2++)
35. Penteado VS, Castro CH, Pinheiro Mde M, Santana M, Bertolino S, de Mello MT, Szejnfeld VL (2010) Diet, body composition and bone mass in well-trained cyclists. *J Clin Densitom* 13:43-50 (2++)
36. Lee MS, Pittler MH, Shin B-C, Ernst E (2008) Tai Chi for osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int* 19:139-146 (1+)
37. Wayne PM, Kiel DP, Krebs DE, Davis RB, Savetsky-German J (2007) The effects of Tai Chi on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil* 88:673-680 (1-)
38. Roger CE, Larkey LK, Keller C (2009) A review of clinical trials of Tai Chi and Qigong in older adults. *Western J Nursing Res* 31:245-279 (1+)
39. Li JY, Zhang YF, Smith GS, Xue CJ, Luo YN, Chen WH, Skinner CJ, Finkelstein J (2009) Quality of reporting of randomized clinical trials in Tai Chi interventions-A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011:383245 (1++)

■ 第三節 生活型態

作者：林以勤、潘文涵

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	身體質量指數不宜低於 18.5 Kg/M^2	2++	1,2
		2+	3,4
		4	5
B	避免吸菸，吸菸者宜戒菸以減少骨鬆症以及骨折風險	2++	6,7,8,10
		2+	9
B	不可酗酒，飲酒適量	2++	11
		2+	12

- BMI: Body Mass Index (身體質量指數)

生活型態是影響身體健康與疾病發生風險的重要因子，下面就吸菸、飲酒習慣、以及身體質量指數對骨鬆症以及骨折風險做一一探討。

- 身體質量指數

對於慢性病防治，通常健康從業人員均會建議民眾，維持理想體重使得身體質量指數『體重 (公斤) / 身高 (米) 平方 (kg/M^2)』維持在18.5到24之間，避免過重/肥胖，以預防高血壓、糖尿病、中風、心臟血管疾病、以及癌症之發生，特別對於心臟血管疾病而言，身體質量指數愈高，疾病風險愈高。

然而，身體質量指數與骨密度以及骨折風險的關係，卻和其他慢性疾病並不一樣。由於這個議題研究很多，因此僅針對統合研究、系統性文獻回顧以及和台灣相關之資料作一整理。一個針對12個世代研究作的統合分析顯示，身體質量指數每上升一個BMI單位，髖骨骨折風險減少7%，骨鬆骨折減少2%；若以BMI 20與BMI 25來比較，髖關節骨折風險上升95%，若以BMI 30和BMI 25比較，髖關節骨折風險則下降17%。針對167個危險因子研究所做的系統性回顧則顯示，體重過低 ($\text{BMI} < 20$) 或是體重下降百分之十均是骨密度過低或是骨折的主要危險因子。2009年一篇文獻回顧顯示每增加10公斤的體重，髖骨和腰椎的骨密度增加3-7%，同時這個現象在中國、美國、歐洲的研究都很一致。

綜合以上，似乎針對骨質疏鬆或骨折風險而言，身體質量指數高反而有保護作用，身體質量指數低是一個風險。但是基於對健康的整體考量，本專家委員會無法建

議民眾增重以確保骨質健康，僅針對身體質量指數過低的風險提出警告。但是身體質量指數過低的閥值亦難以訂定。現階段衛生署肥胖定義明訂理想身體質量指數之範圍在18.5-24之內。因此本委員會使用此理想身體質量指數下限，為一閥值，建議民眾儘量維持體重使得身體質量指數不低於18.5。

潘文涵等未發表之研究顯示，針對美兆健檢世代14萬人1994-1996年進行體檢時測得之身體質量指數和追蹤至2007年的醫療花費以及和死亡率資料做一聯結，發現在不同身體質量指數分群中骨折相關花費並沒有差異，然而仔細分析未吸菸者之死亡率觀察到，BMI小於18.5之未抽菸者其因骨折死亡率較BMI8.5-19.9以及20-21.9兩組為高，但統計檢定僅達邊界顯著。這個發現和本委員會上述之建議並不抵觸。

● 吸菸

吸菸是心臟血管疾病、各種癌症以及許多臨床症狀的危險因子，在骨密度的維持以及骨折方面也不例外，一項針對29個觀察性研究（1萬6千人）顯示增加老人的髖關節骨折風險約41%，吸菸者在股骨頸、橈骨和跟骨的骨密均較低。一項集合86個觀察性研究（約四萬人）以及另一項集合10個世代研究（6萬人）的統合分析亦顯示，抽菸者一生的骨質疏鬆風險、髖關節以及整體骨折都增加。綜合而言，這些文獻支持應教育民眾不要有抽菸的習慣。至於已抽菸的人是否應建議其戒菸，這方面的證據較少，Hollenbach在1990年代的研究顯示，不抽菸者、戒菸者和抽菸者其骨密度成一劑量效應的關係。Wong等人的文獻探討總結，抽菸和骨量的關係呈劑量效應，戒菸能部分的回轉骨量。因此本委員會除了建議民眾不應培養抽菸的習慣以外，也鼓勵已抽菸者戒菸以維護骨質健康。

● 飲酒

許多的文獻均顯示酗酒者骨密度低、骨形成率低、骨折發生率高，然而適度飲酒對骨密度或骨折的關係如何卻尚未有定論。集合15個觀察性研究的一篇文獻探討文章指出，5個研究發現適量飲酒和髖骨以及腰椎的骨密度成正相關。另五個則無此發現。但至少並未顯現適量飲酒有害骨質健康。目前國人飲食指南定義適量飲酒為男性一天小於兩杯，女性小於一杯。因此本專家委員會建議民眾為確保骨質健康，不應酗酒，若飲酒，應適量，這一點和衛生署對於其他慢性疾病之建議一致。

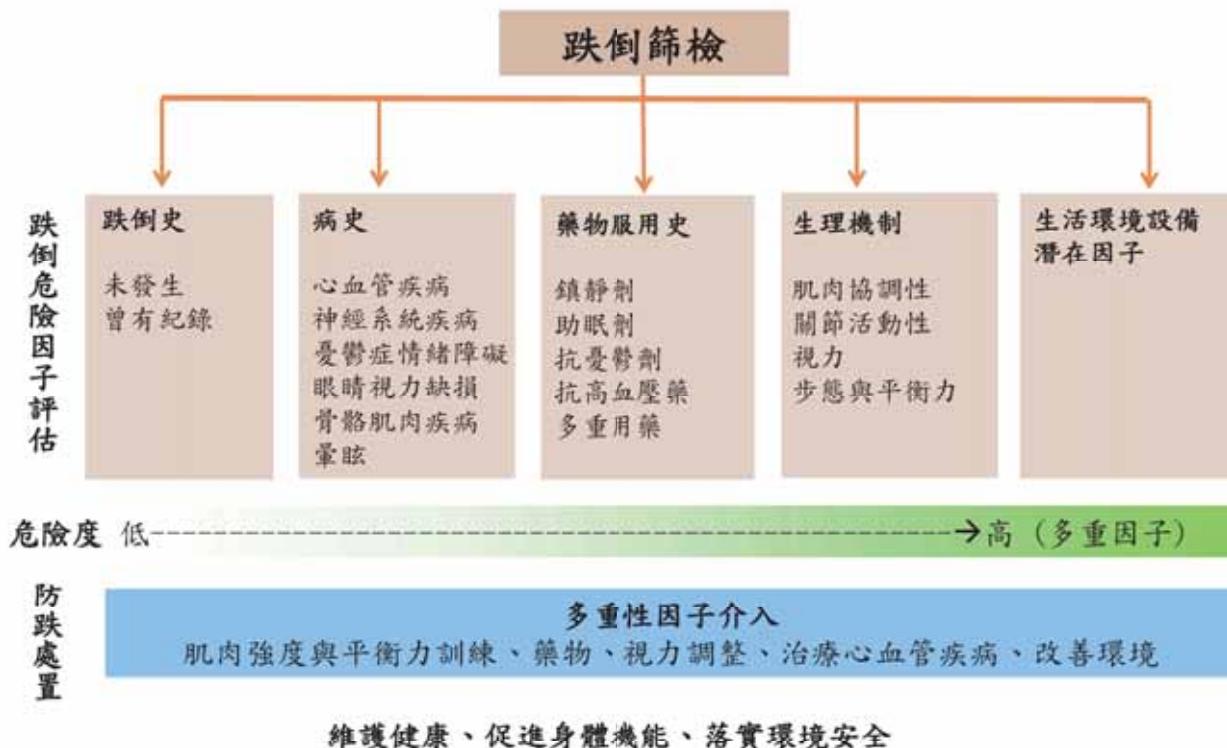
參考文獻

1. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:1330-1338 (2++)
2. Liu H, Paige NM, Goldzweig CL, Wong E, Zhou A, Suttorp MJ, Munjas B, Orwoll E, Shekelle P (2008) Screening for osteoporosis in men: a systematic review for an American College of Physicians guideline. *Ann Intern Med* 148:685-701 (2++)
3. Wardlaw GM (1996) Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr* 63:433-436 (2+)
4. Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, Hawker G, Brown JP, Kaiser SM, Leslie WD, O'Brien CJ, Sawka AM, Khan A, Siminoski K, Tarulli G, Webster D, McGowan J, Adachi JD (2009) Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporos Int*. 2009 Apr;20(4):507-18. Epub 2008 Aug 29 (2+)
5. Pan WH, Lee MS, Chuang SY, Lin YC, Fu ML (2008) Obesity pandemic, correlated factors and guidelines to define, screen and manage obesity in Taiwan. *Obesity reviews* 9:22-31 (4)
6. Law, MR, Hackshaw, AK (1997) A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br. Med. J* 315:841-846 (2++)
7. Ward KD, Klesges RC (2001) A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif. Tissue Int* 68:259-270 (2++)
8. Kanis, J., Johnell, O., Oden, A. et al (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos. Int* 16:155-162 (2++)
9. Hollenbach KA, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Holbrook T (1993) Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Pub Health* 83:1265-1270 (2+)
10. Wong PK, Christie JJ, Wark JD (2007) The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond)* 113:233-241 (2++)
11. Turner RT (2000) Skeletal response to alcohol. *Alcohol Alcohol Clin Exp Res* 24:1693-1701 (2++)
12. Papaioannou A, Kennedy CC, Cranney A, Hawker G, Brown JP, Kaiser SM, Leslie WD, O'Brien CJ, Sawka AM, Khan A, Siminoski K, Tarulli G, Webster D, McGowan J, Adachi JD (2009) Risk factors for low BMD in healthy men age 50 years or older: a systematic review. *Osteoporos Int* 20(4):507-518 (2+)

■第四節 預防跌倒與護理

作者：陳可欣、趙莉芬、劉雪娥

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	無單一評估工具適用於所有機構或不同族群，應針對族群所處的場所、醫療情境選用最適合個案的評估工具。	1+	1
A	若有白內障、青光眼或視力模糊，應接受特別的治療，矯正視力。	1+	2,3
A	針對護理之家住民可配戴齶部保護墊，然於居家或急性照護單位未顯現施用成效。	1++	4-7
B	由藥師提供藥物審查之書面處置摘要，審查可能引起跌倒的藥物，應將藥物所產生的頭暈、下肢無力等增加跌倒風險的用藥反應向個案及家屬說明清楚。	1+	8
B	醫院單位，執行多重策略防跌措施，具降低跌倒及跌倒相關的傷害成效。	1++	9-11
B	於初級保健、社區或緊急照顧機構中執行多重策略防跌措施。	1++	12
B	心臟疾病需處理控制 (如心律不整者使用心臟節律器)。	1++	4
D	工作人員應了解個案過往跌倒的原因，辨識個體是否為跌倒高危險群；具此危險傾向的病人，需利用跌倒預防警示標誌，以提高工作人員及照顧者的注意。	4	13
D	服用如鎮靜安眠劑具跌倒風險的藥物，服用者應及早完成睡前如廁、減少睡前飲水。	4	14
D	穿著低跟、大小適宜包覆腳跟或平穩防滑的鞋子，及大小合適的衣褲。浴廁地板保持乾燥，加裝防滑設施、護欄。	4	15
D	將病人可能使用的物品，如輔具、眼鏡、尿壺或床旁叫人鈴拉線，置於病人隨手可得之處。	4	13
D	確認藥物經過再次審查及調整，逐漸減少改善睡眠、降低焦慮和抑鬱症的藥物，可以有效地降低跌倒。	4	14
D	增加室內照明，注意居家安全，確保家裡走道通暢，避免家具凸出、電器用品的電線要緊靠牆壁；日常用品、用具放在約腰部的位置以便取用。	4	13, 14



▲ 圖6-1 跌倒篩檢的評估與處置

一、跌倒風險評估工具

Vassallo, Stockdale, Sharma, Briggs 及 Allen (2005)^[16]比較在急性內科病房中，使用STRATIFY、Downton、Tullamore及Tinetti等四個跌倒風險評估工具的效益。STRATIFY 工具最短、最容易完成，且預測值最高 (predictive value) 及敏感性最低 (lowest sensitivity)。Kim, Mordiffi, Bee, Devi, 及 Evans (2007)^[17]評值MFS、STRATIFY及HFRM等三個高危險跌倒評估工具是否能有效鑑別出具有跌倒風險的病人。結果發現，在急性照護機構，Heindrich II Fall Risk Model具有識別高危險跌倒病人的潛力。相反的，部份研究顯示，STRATIFY 工具的陰性預測值 (negative predictive value) 偏高、陽性預測值 (positive predictive value) 及總預測準確度 (total predictive accuracy) 偏低，不是鑑別病人是否為跌倒高危險群的有效篩選工具。此外不同族群及施測地點，也會影響STRATIFY tool的結果^[10, 18]。

Scott 等人 (2007)^[19]以已發表且經信效度測試之跌倒風險評估工具 (包括社區、居家、長期照顧機構，及急性醫療機構) 文章，進行系統性文獻回顧。其選擇EBSCOhost及MEDLINE資料庫中1980年1月至2004年7月間檢視65歲以上老年人發生跌倒的預測評估工具的前瞻性英文研究。研究結果共納入34篇文章，內含38種不同

工具評估跌倒、跌倒相關的傷害或步態/平衡的危險因子。其中社區的研究 (14項) 和工具 (23項) 最多，餘依其次是急性醫療機構 (12項研究和8種工具)，長期照顧機構 (6項研究和10種工具) 和居家 (4項研究和4種工具)。38種不同工具中，有11項是多因子的評估工具 (Multifactorial Assessment Tools, MAT)，廣泛涵蓋跌倒的危險因子。27個功能性活動評估工具 (Functional Mobility Assessment tools, FMA) 則包含與步態相關的身體活動測量、伸展或平衡。其總結為：在大多數保健服務領域中，跌倒風險評估工具顯示中度至良好的信效度。然而，只有少數工具進行了一次以上，或只在一家以上的機構進行測試。因此，沒有任一單一工具適用在所有機構，或適用於不同的族群。此外Morse Fall Scale需要繁瑣的計算，而Hendrich II 跌倒風險評估量表題數多且複雜，故均未被廣泛使用於醫院自動化的護理紀錄上^[19, 20]。

Meyer, Köpke, Haastert 及 Mühlhauser (2009)^[21]針對德國漢堡29家護理之家住民 (實驗組574人、對照組551人；共計1,125位住民) 進行為期12個月的群集隨機對照試驗，藉以比較標準化的跌倒風險評估工具加上護士的臨床判斷，和僅護理人員判斷兩者間的差異。所有護理之家的住民在隨機分組前均接受結構式的防跌衛教。實驗每月以Downton Index進行評估，對照組則無。結果發現，兩組住民在至少曾跌倒過一次的機率 (實驗組52%、對照組53%, mean difference = 0.7, 95% CI= 10.3 ~ 8.9, P = 0.88)；及跌倒次數 (n = 1,016 及 n = 1,014) 方面均無差異。由此可見在護理之家增加跌倒風險評估工具使用並不會導致更好的臨床結果^[21]。

動態步態指標 (Dynamic Gait Index, DGI) 為臨床評估步態、平衡和跌倒風險的工具，不僅可用來評估一般平穩狀態行走功能，也可用以評估更具挑戰性的任務。Herman, Inbar-Borovsky, Brozgol, Giladi及Hausdorff (2009)^[22]評估278位健康老人的平衡和移位狀況。評估項目包括動態步態指標、柏格氏平衡測試 (Berg Balance Test, BBT)、計時起走測驗 (Timed Up and Go , TUAG)、簡易智能狀態測驗 (Mini-Mental State Exam, MMSE)、統一巴金森氏症分級量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) 運動部份、特定活動平衡信心量表 (Activities-specific Balance Confidence, ABC scale)，及每年發生跌倒的次數。研究結果發現，和未發生跌倒者相比較，發生跌倒者動態步態指標較差 ($p = 0.029$)。此結果雖易有天花板效應 (ceiling effects)，但看起來似乎是一個評估老年人健康功能的適當工具。

Melzer, Benjuya及Kaplanski (2004)^[23]發現曾經發生跌倒的老人平衡控制

能力較差。因此站在狹窄的檯面上較常發生搖擺的狀況。此可能是鑑別老人跌倒的一個重要工具。曾發生跌倒的老年人測驗靜態兩點區辨試驗 (Static Two-Point Discrimination, TPD) 的結果較差(14.93 ± 1.1 mm 比 12.98 ± 0.3 mm)。上述這些檢查簡單、安全，且能區分老年人是否屬於易發生跌倒的高危險群。因此建議臨床可用以初步篩檢跌倒高危險群的工具。

Mackenzie, Byles 及 D'Este (2009)^[24]針對727位70歲以上居住在社區之退伍軍人和戰爭遺孀進行評估「居家跌倒及意外篩檢工具」(Home Falls and Accidents Screening Tool, HOME FAST) 效度之前瞻性研究。參與者進入研究時之基準測量：跌倒危險因素及以「居家跌倒及意外篩檢工具」評估居家危險性。針對研究期間「居家跌倒及意外篩檢工具」計分之改變，以邏輯式回歸模式預測往後3年追蹤時間內是否發生跌倒。結果顯示：「居家跌倒及意外篩檢工具」中有14項危險項目的發生率較基準點時低 ($p \leq 0.05$)。跌倒發生率與「居家跌倒及意外篩檢工具」基準點時的得分有顯著相關 (odds ratio (OR) 1.016, 95% CI=1.004–1.098, $p = 0.006$)。後續追蹤時發現居家危險性降低 (OR 0.984, 95% CI= 0.973–0.996, $p = 0.02$)。因此「居家跌倒及意外篩檢工具」可預測老年人跌倒，並反應出其變化。居家跌倒及意外篩檢工具 (HOME FAST) 評估的項目包括：沒有床頭燈、沒有浴室扶手、沒有室外燈、樓梯邊緣不清楚、廁所離臥室很遠、沒有戶外欄杆、地氈鬆散不平整、從椅子移位不安全、浴室沒有防滑、淋浴時移位不安全、昏暗的燈光、大門入口不安全、如廁之移位不安全、上下床之移位不安全、使用梯子不安全、地板表面不平整、櫃子高度難以達到、走路的通道凌亂、照顧寵物不安全、地板溼滑、不安全的鞋、至浴室之移位不安全、進餐不安全等。

Currie (2006)^[25]彙整已發表的跌倒風險評估工具，並將其歸納成通用量表，適用急性照護機構及適用慢性照護機構。包括：

1. 通用量表

- (a) Tinetti Performance Oriented Mobility Assessment (POMA)：易於執行的任務導向評量，測量成人的步態和平衡能力。在執行日常生活活動的相關工作時，評估個體維持平衡的能力。其內容包含平衡、上肢和下肢力量。約需10到15分鐘。執行此測試者需接受訓練。 (<http://web.missouri.edu/~proste/tool/Tinetti-Balance-Gait--POMA.rtf>)
- (b) 柏格氏平衡量表 (Berg Balance Scale, BBS)：在執行日常生活活動的相關工

作時，評估個體維持平衡的能力，內容包含平衡、上肢和下肢力量，以臨床14個項目測量成人的平衡狀態，約需15到20分鐘，執行此測試者需接受訓練。
(<http://www.strokecenter.org/trials/scales/berg.pdf>)

- (c) 老人跌倒篩檢試驗 (Elderly Fall Screening Test, EFST)：篩檢與轉介演算法，可用來完整篩檢老人跌倒之篩檢工具。(http://www.saskatoonhealthregion.ca/pdf/05_Elderly%20Falls%20Test%20procedure.pdf)
- (d) 動態步態篩檢 (Dynamic Gait Screening Test)：評估成人跌倒的可能性。用於評估個體在改變的工作狀況中，能修正步態的能力。其測試步態的八個層面。約需15分鐘且執行此測試者需接受訓練。(<http://web.missouri.edu/~proste/tool/Dynamic-Gait-Index.rtf>)
- (e) 起身走測試 (Get Up and Go Test)：可用於評估老年人功能性步態及平衡狀況，觀察老人能不靠扶手就從椅子上起來，往前走10英呎，再轉身，並走回原位坐下的過程。觀察在此過程中是否有不穩的情形。需在16秒內完成此過程，方具足夠的敏感度。(http://www4.va.gov/ncps/SafetyTopics/fallstoolkit/media/timed_up_and_go_test-07-15-04.pdf)
- (f) 起身行走之計時測驗 (Time Get Up and Go test)：一個簡單的測試可用於確認因平衡或步態問題引起的跌倒風險。指導受試者不藉自己手臂的幫忙，而直接由直背椅中站起來。受試者可使用他的手杖、助行器並穿上鞋子。觀察此人向前行走10英呎，轉身，並走回原位坐下，整個過程需計時，沒有平衡問題的成人可在10秒以內完成此測試。另外，困難移動或日常生活活動有依賴性的成人完成此測試需超過30秒時間。(<http://www.fallpreventiontaskforce.org/pdf/TimedUpandGoTest.pdf>)
- (g) 功能性活動評估工具。 (Functional Mobility Assessment tools, FMA)

2. 適用急性照護機構

- (a) STRATIFY 跌倒風險量表：具有諸多證據支持的良好工具，能確認危險因子並建立一個風險分數。可用於確認老年人臨床上跌倒危險因子和預測跌倒的機會。
(<http://www.bmjjournals.org/content/315/7115/1049.full>)
- (b) Morse 跌倒風險量表 (Morse Falls Risk Assessment Tool, MFS)：國家病人安全中心 (National Center for Patient Safety) 建議用來評估住院病人跌倒風

險因子。MFS 廣泛使用在醫院和長期照護中的急性照顧單位，與病人在入院時、跌倒後、狀況變化時、出院或轉診時，是一個具系統性、可靠且有效的跌倒風險測量工具。 (http://www4.va.gov/ncps/SafetyTopics/fallstoolkit/notebook/05_FallsPolicy.doc)

- (c) Hendrich II 跌倒風險量表 (Heinrich Falls Risk Model I, HFRM-I、Heinrich Falls Risk Model II, HFRM-II)：國家病人安全中心建議用來評估住院病人的風險評估工具，亦可用於長期照護單位。 (http://www4.va.gov/ncps/SafetyTopics/fallstoolkit/notebook/05_FallsPolicy.doc)
- (d) 簡易智能狀態測驗 (Mini-Mental State Exam, MMSE)：廣泛使用且已被驗證過的良好篩檢工具。可簡短地測量病人對時間與計畫的定向感、立即回憶、短期語言記憶、計算、語言和建構能力。 (<http://neurologynerd.com/pictures/MMSE.jpg>)
- (e) 老人憂鬱量表 (Geriatric Depression Scale, GDS)：用於篩檢成人憂鬱基本工具。 (<http://www.stanford.edu/~yesavage/GDS.html>)

3. 適用慢性照護機構

- (a) Mobility Interaction Fall Chart (MIF chart) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10998775>)
- (b) Downtown instrument (<http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/full/27/10/1821> ; Downton JH. Falls in the Elderly. London, UK: Edward Arnold; 1993:64-80, 128-130.)

二、跌倒預防措施 (Fall prevention)

(一) 一般性防跌措施

預防因跌倒受傷，應提供多重因子評估，以確認潛在危險因子，並擬訂個別化護理措施，進而改善生理及心理功能、促進獨立能力。

1. 確認跌倒危險因子：

- (1) 生理心理評估：如65歲以上，曾有跌倒經驗，有頭暈虛弱感，身體活動功能（肢體無力、步態不穩、協調或平衡能力差、行為衝動、移位步行需他人協助），頻繁如廁或憂鬱…等。
- (2) 用藥評估：使用鎮靜劑 (sedatives) 、安眠藥 (hypnotics) 、抗抑鬱藥

(antidepressants) 和苯二氮平類藥物 (benzodiazepines) 的老人，發生跌倒的機率較高^[26]。除上述幾類藥物外，抗癲癇藥物、肌肉鬆弛劑、利尿劑、緩瀉劑、降血壓藥、麻醉止痛劑、散瞳劑及酒精使用，都可能增加跌倒發生的風險。若個案服用此類用藥，應說明藥物產生的頭暈、下肢無力等副作用^[28]。Zermansky等學者 (2006)^[29]調查661位受試者發現，在個案轉介到家庭醫師前有由藥師提供藥物審查之書面資料者，跌倒的發生率明顯低於對照組 (95% CI 0.53 - 0.72)。Croft, Rowett, Sourling, Giles & Phillips (2004)^[27]調查110位初次由醫院轉介至護理之家的住民，由藥師提供轉介藥物處置摘要，並由社區醫師及藥師進行藥物審查及個案討論會。但該研究未呈現跌倒人數。進一步將此兩個研究資料匯集後發現，其跌倒率並無統計上的差異 (random effects 0.90, 95% CI 0.62 - 1.32; I² = 51%)。

2. 視力評估與處置^[14]：

- (1) 針對視力欠佳 (Poor vision) 的個案而言，居家安全措施有助於減低跌倒發生率及危險性^[28]。對其他族群而言，此類措施的效果尚未十分明確。
- (2) 適當且正確的使用眼鏡：定期清潔眼鏡、保持視線清晰，走路的時候不要戴老花眼鏡，戶外活動時戴上太陽眼鏡。Cumming (2007)^[22]提及矯正視力最常見的措施為提供一付新的眼鏡。研究中也發現，年老且孱弱的病人可能需要一段相當長的時間來適應新的眼鏡。但在這段時間內，可能存有跌倒的風險。
- (3) 讓眼睛有足夠的時間適應光線的變化。
- (4) 良好的糖尿病控制，每年進行視力檢查。
- (5) 動完白內障手術後的老人跌倒率較等待接受白內障手術的老年人低 (Harwood, 2005)^[30]，但提早執行第二隻眼睛的白內障手術者術後跌倒率其與依常規時間執行者相似，評估及矯正視力缺損並無法降低個案跌倒發生^[22, 29]。因此，若個案有白內障、青光眼或視力模糊，應接受治療。

3. 排泄評估與處置^[14]：

- (1) 睡前或出門前排空膀胱。
- (2) 避免含咖啡因或酒精的飲品。
- (3) 攝取適量纖維與水分，維持適量的運動，避免因便秘久坐馬桶。若因疼痛需長期使用麻醉性止痛劑，需評估是否該常規給予病患使用軟便劑或瀉劑。若有解尿 (如頻尿) 或排便 (便秘、腹瀉) 問題時，宜儘早就醫。

- (4) 良好的血糖控制，血糖過高會增加膀胱發炎的機會。
- (5) 穿寬鬆衣服或經修改的衣服 (如用魔鬼粘代替按鈕、用拉鍊或彈性腰帶代替皮帶)，如廁前後可以更輕鬆地整理服裝。
- (6) 若有需要，可使用馬桶座加高器 (elevated toilet seat)。若服用利尿劑、緩瀉劑、鎮靜安眠劑等藥物，建議使用床邊便盆。

4. 疼痛評估與處置^[14]：

- (1) 站、坐或行走維持良好的姿勢，避免受傷。
- (2) 書寫疼痛日記，以0-10分量表紀錄疼痛分數及加重或減輕疼痛的因素。
- (3) 學習放鬆技巧，減輕疼痛所造成的情緒反應。

5. 睡眠衛生^[14]：

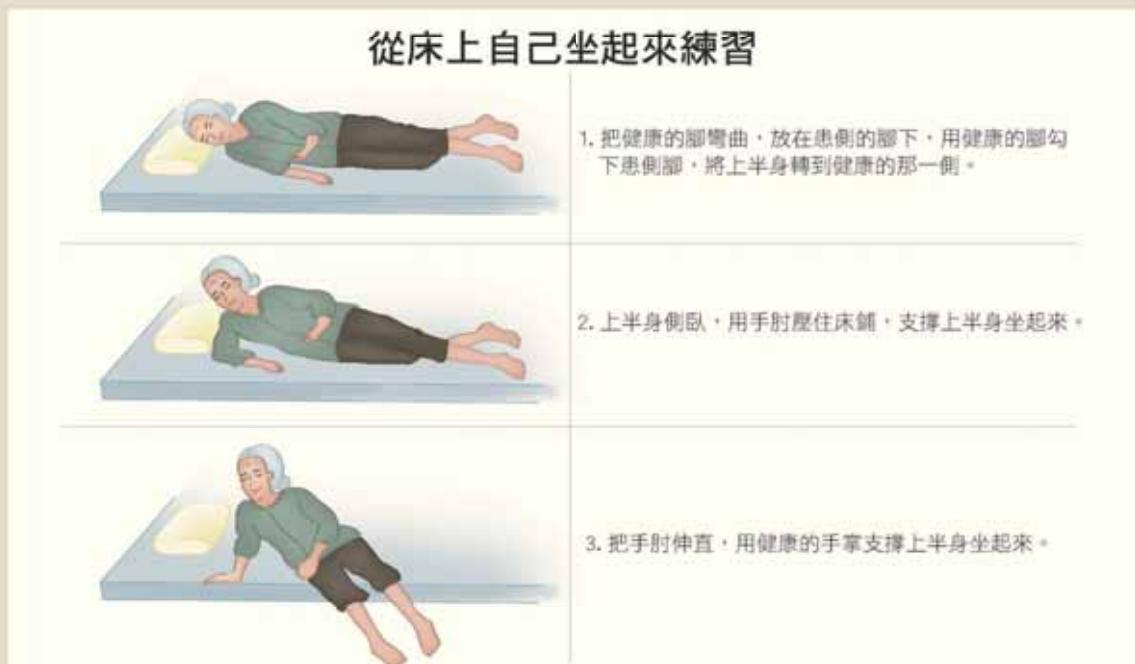
- (1) 老年人正常睡眠模式是每晚6小時，夜間醒來兩次，20分鐘內再次入睡。如果醒來後20分鐘還睡不著，可以起來從事一些活動 (如閱讀或聽音樂)。
- (2) 睡前避免進食含咖啡因的食物，可以喝一點熱牛奶替代。宜限制酒精飲品，它雖可以幫助入睡，卻無法得到好的睡眠品質。
- (3) 白天多安排活動 (如散步20分鐘)，傍晚不要小睡。
- (4) 臥室維持安靜。
- (5) 學習放鬆技巧。

6. 足部護理^[14]

- (1) 穿著低跟、平穩防滑鞋底 (如橡膠) 且大小適宜的鞋子。
- (2) 購買能提供支持且能包覆腳跟的拖鞋。
- (3) 使用穿襪器、長柄鞋拔等輔助工具穿鞋襪，以減低身體傾斜的機會。

7. 安全移位的策略 (詳見右頁圖6-2)：

- (1) 預防因姿勢改變引起低血壓狀況，轉換姿勢時應採漸進式。
- (2) 起身時動作放慢、改變姿勢時須先坐著休息1-2分鐘後再站起來。
- (3) 若有脊柱損傷或膝關節受損者，可採用高位活動式便盆椅。
- (4) 避免攜帶過重的物品，鼓勵多使用輔助性器材、以增加平衡度。
- (5) 瞭解上下床 (輪椅) 及使用輔具的安全步驟。 (詳見右頁圖 6-3)



▲圖6-2 安全移位方法



▲圖6-3 瞭解上下床(輪椅及使用輔具的安全步驟)

(6) 盡量不要站在浴缸裡淋浴，或可使用開門式浴缸，可減少進出浴缸時滑倒的風險。

8. 環境安全檢測^[14]：

(1) 室內

- (a) 有危險因子的獨居老人應使用無線電話或行動電話，以利跌倒後的求助。
- (b) 保持居家環境整潔，避免被雜亂堆積的物品或電線絆倒 (如：電器用品的電線應緊靠牆壁)。
- (c) 門檻及樓梯邊緣以對比的顏色加以標示，避免踩空。走廊宜加裝護欄，以利移位時之支撐。
- (d) 維持地板乾燥，適量使用適當的清潔劑，且地板勿過度打蠟。
- (e) 浴廁地板保持乾燥，加裝輔助性把手及防滑設施。必要時，可考慮放一張「洗澡椅」方便坐著沐浴，切勿坐在浴缸邊緣或馬桶上淋浴。
- (f) 大廳、樓梯和浴室保持良好照明，晚上尤其是床邊或如廁路線宜使用夜間照明燈。
- (g) 避免使用支撐時會傾斜而可能滑動的傢俱，重新安排家具的擺放位置(尤其是使用助行器或輪椅者)。
- (h) 日常用品或烹調用具放在約腰部高度的位置以方便取用，使用長柄取物器並避免站在梯子上取物。
- (i) 裝設「緊急呼叫鈴」，供長輩在跌倒或緊急事故時可以求救。

(2) 戶外

- (a) 安裝自動或定時照明系統。
- (b) 外出活動時要小心避開濕滑的地板及人潮擁擠的場所，使用拐杖或助行器有助於提醒別人多給你一點空間。
- (c) 將重心保持在腳部，避免走路或站立時拉傷。
- (d) 使用腰帶包、背包、折疊可攜式的購物車，而不是用手提取沉重的手提袋。

(3) 環境安全檢測表

- (a) Centers for Disease Control and Prevention Check For Safety: A Home Fall Prevention Checklist for Older Adults (<http://www.cdc.gov>.

gov/ncipc/duip/fallsmaterial.htm#BRochures)

(b) Minnesota Safety Council Home Safety Checklist (<http://www.mnnesotasafetycouncil.org/SeniorSafe/fallcheck.pdf>)

(c) Taking Action to Prevent Falls (<http://www.stopfalls.org/files/ProgramExpansion-HomeAssessmentTool.pdf>)

(二) 醫療院所的預防跌倒措施

Fonda, Cook, Sandler及Bailey (2006)^[9]以Caulfield General Medical Centre附設之老年照護單位之住民為對象進行為期3年的品質促進計劃。其提供多重策略防跌措施 (multistrategy prevention approach)，並檢測此改善方案是否可以降低跌倒及跌倒相關的傷害。從2001年9月開始分階段實施多重策略防跌措施。其包括資料收集、跌倒風險篩選及提供適當處置、改變環境和設備，及員工教育訓練，隨後進行2年期的追蹤。研究結果發現：經過2年防跌改善計畫的推動，跌倒次數降低19% (12.5比10.1; p = 0.001)，因跌倒造成嚴重傷害次數降低77% (0.73比0.17, p <0.001)，工作人員對跌倒風險評估的遵從性從42%提升至70%，且60%工作人員表示，他們改變了自己的工作習慣以預防住民跌倒。因此，在醫院老年照護單位中執行多重策略防跌措施對降低跌倒及跌倒相關傷害的成效明顯，將跌倒預防方案納入機構日常護理的一部分，對跌倒預防的成功及持續性極重要。

Oliver 等人 (2007)^[6]的系統性文獻回顧發現，13個試驗證據顯示，在醫院中提供包括風險評估、風險因子評估、護理計劃、醫療/診斷方法、改變物理環境、教育方案、藥物審查、髋關節保護器、去除身體約束及運動的多層面防跌措施 (multifaceted interventions) 有助於降低跌倒的發生率。其跌倒發生率為0.82 (95% CI 0.68至0.997)，骨折發生率為0.59 (95% CI 0.22至1.58)，且跌倒的相對風險為0.95 (95% CI 0.71至1.27)。另外8個針對護理之家的研究卻沒有足夠的證據證實，在護理之家提供單一或多層面防跌措施是有效的，其跌倒發生率為0.80 (95% CI 0.59 至1.09)、骨折發生率為0.91 (95% CI 0.54至1.53)，而跌倒的相對風險為0.92 (95% CI 0.82至1.03)。^[6]

Coussement, Paepe, Schwendimann, Denhaerynck, Dejaeger 及 Milisen (2008)^[30]統合分析結果發現：沒有確切的證據證明醫院的防跌方案可以有效的降低跌倒發生次數。這些個別研究的觀察趨勢顯示在長期護理機構中，這些措施似乎有益，但還需要更多的研究來確認。Kerse, Butler, Robinson及Todd (2004)

^[31]發現護理之家的工作人員利用現有資源，實施系統化、個別化的跌倒預防措施。如使用跌倒高危險評估工具、張貼跌倒高風險群標誌，並針對所鑑別出來的風險提供解決策略。然而，這些防跌措施並未減少跌倒及因跌倒而受傷，低強度的措施 (Low-intensity intervention) 成效甚至可能比常規照顧的成效差。Gates, Lamb, Fisher, Cooke 及 Carter (2007)^[32]發現在初級保健、社區或緊急照顧機構中，多因子防跌措施 (multifactorial fall prevention programmes) 能夠有效減少跌倒或傷害次數的成效是有限的。

Cameron, Murray, Gillespie, Robertson, Hill, Cumming 及 Kerse (2010)

^[33]針對老人護理機構和醫院之防跌措施進行系統性文獻回顧。共包括41個試驗、25,422位參與者，其中約四分之三是婦女，平均年齡 83歲，且許多研究的參與者有認知的問題。結果發現：(1) 在護理照護機構，針對多種危險因素的防跌措施並未能有效地防止跌倒，除非這些措施是由一個健康照護者組成的協調小組 (co-ordinated team) 所提供的整合性措施。(2) 納入維生素D處方藥物，或由藥師檢視個案目前服用的藥物可能有助於減少跌倒，但目前沒有證據顯示，針對單一風險因素給予照護措施如運動有助於減少跌倒。(3) 對住院超過幾個星期的病人執行多種危險因素的照護措施，及在監督下安排運動，能有效減少跌倒。因本篇文獻回顧僅包含少數的醫院研究，治療措施的組成也不同，故難以區隔出個別治療的成效。

- 在環境 / 輔助設備方面需注意下列事項：

1. 研究已證實使用地毯^[32]、佩帶跌倒警示手圈^[33]及使用離床警示器^[34]對降低醫院跌倒的發生率並無顯著的效果。
2. 教育病人及照顧者如何協助病人下床、照顧者離開病人視線範圍時應告知醫護人員、如何正確使用床欄及床上便器等，指導後能評估病人及照顧者對內容的了解程度並建立防範跌倒的共識。
3. 依病況或照護情況安排床位，如右側偏癱者，應安排在左側下床之床位、或無照顧者應安排在靠近護理站等處，以方便照護。
4. 對失智、無家屬陪伴、高齡或有多次跌倒史的病人，宜安排使用下床感應式呼叫鈴。
5. 將高危險跌倒病人列入交班事項，並提供個別性衛教指導及衛教單張給病人和照顧者。

6. 主動將病人可能用到的物品，如輔具、眼鏡、尿壺或床旁叫人鈴拉線，置於病人隨手可得之處。
7. 床輪應置於固定位置且定期檢驗其功能，不做治療期間，應將病床高度降至最低，以方便病人下床時可雙腳著地。
8. 病人乘坐輪椅時，應給予適當的固定，如使用輪椅安全帶。
9. 篩檢後具跌倒高度危險傾向的病人，需利用預防跌倒的警示標誌來提醒工作人員及照顧者的注意。
10. 針對跌倒高危險群病人，應增加探視頻率。

(三) 在家中的預防跌倒措施

Gillespie, Robertson, Gillespie, Lamb, Gates, Cumming 及 Rowe (2009)^[4]針對社區老人的防跌策略進行系統性文獻回顧，共計納入111個隨機對照試驗，涵括55,303位參與者。結果發現：(1) 部份研究顯示以多因子措施 (Multifactorial interventions) 評估個案發生跌倒的風險，再安排轉診治療，以降低跌倒發生率是有效的，但部分研究顯示此無效。整體來說，目前的證據認為此措施有助於降低社區老年人的跌倒發生率。這些都是複雜的照護措施，影響其是否有效的因子尚未確定。(2) 除非個案已被證實是高危險群，如：嚴重的視力缺損，否則改善家居安全似乎並沒有效。(3) 服用部分藥物會增加跌倒的風險，確認藥物有經過再次審查及調整，逐漸減少改善睡眠、降低焦慮和抑鬱症的藥物，可有效降低跌倒發生率。(4) 白內障手術可減少因視力不良造成的跌倒，植入心跳節律器 (pacemaker) 則可降低因頸動脈竇過度敏感導致心率和血壓改變造成的跌倒。

三、減少跌倒產生損傷之處置與設備

(一) 降低損傷及骨折的跌倒策略

梁、紀、胡及林 (2005)^[35]追蹤1200位社區老人18個月 (期間共發生145次跌倒)，並分析與跌倒傷害嚴重度相關的因子。結果發現：跌倒前身體重心移動、跌倒方向及最先著地部位與跌倒時發生傷害的嚴重度有關。身體重心垂直移動及水平移動的跌倒較身體重心不變時的傷害嚴重，前跌與側跌較後跌的傷害嚴重，跌倒時手掌、前臂、肩部以上及下肢先著地較臀部先著地的傷害嚴重。

(二) 相關風險因子與設備

預防骨折，除針對骨骼本身之保健外，也需注意其他骨折的風險因子，包括保持患者肌肉之力量與協調性，保持個案平衡感，使用可造成低血壓、低血糖、暈眩等危險狀況之藥物時需特別注意，減少環境障礙，及校正視力等，有需要時，建議使用拐杖、行走輔助器及髋部保護墊等裝置 (中華民國骨質疏鬆症學會http://www.toa1997.org.tw/index.php?page_id=9bf31c7ff062936a96d3c8bd1f8f2ff3&mod=bulletin_edit&id=35)。

髋關節保護器是裝在內衣口袋內的塑膠盾牌或發泡墊。主要用以減少跌倒時對髋關節產生的衝擊，進而降低發生骨折的危險。在跌倒發生率較高的機構，使用髋關節保護器或許可減低發生骨折的風險^[5]。早期研究指出，一個安全和可靠的髋關節保護器可減少髋關節骨折^[7]，部分研究證據顯示，在護理之家使用髋關節保護器有助於減少骨折的發生率^[6]。最新研究證據顯示，此效果已不是那麼明確，Sawka, Boulos, Beattie, Thabane, Papaioannou, Gafni, Cranney, Zyraruk, Hanley及Adachi (2005)^[36]針對護理之家住民使用髋關節保護器之效益進行分析，結果顯示仍需進一步確認其潛在利益。沒有任何證據顯示大多數生活在自己家裡的老年人使用髋關節保護器有其益處，且因為穿著不舒服，許多人不再使用髋關節保護器^[5]。

Cochrane針對髋關節保護器是否能防止老年人髋部骨折的效益進行系統性文獻回顧。綜合15個臨床試驗的資料發現：(1) 統合11個在護理之家或安養機構的研究數據後發現，髋關節保護器能幫助降低髋部骨折的發生率 ($RR = 0.77, p < 0.05$)。(2) 統合3個收案地點為社區的研究資料顯示，使用髋關節保護器之參與者，其髋部骨折發生率並無明顯降低 ($RR = 1.16, p > 0.05$)。(3) 使用髋關節保護器並無嚴重的副作用，但長期使用時的遵從性較差。(4) 髋關節保護器能有效降低髋部骨折發生率之議題仍有爭議^[5]。

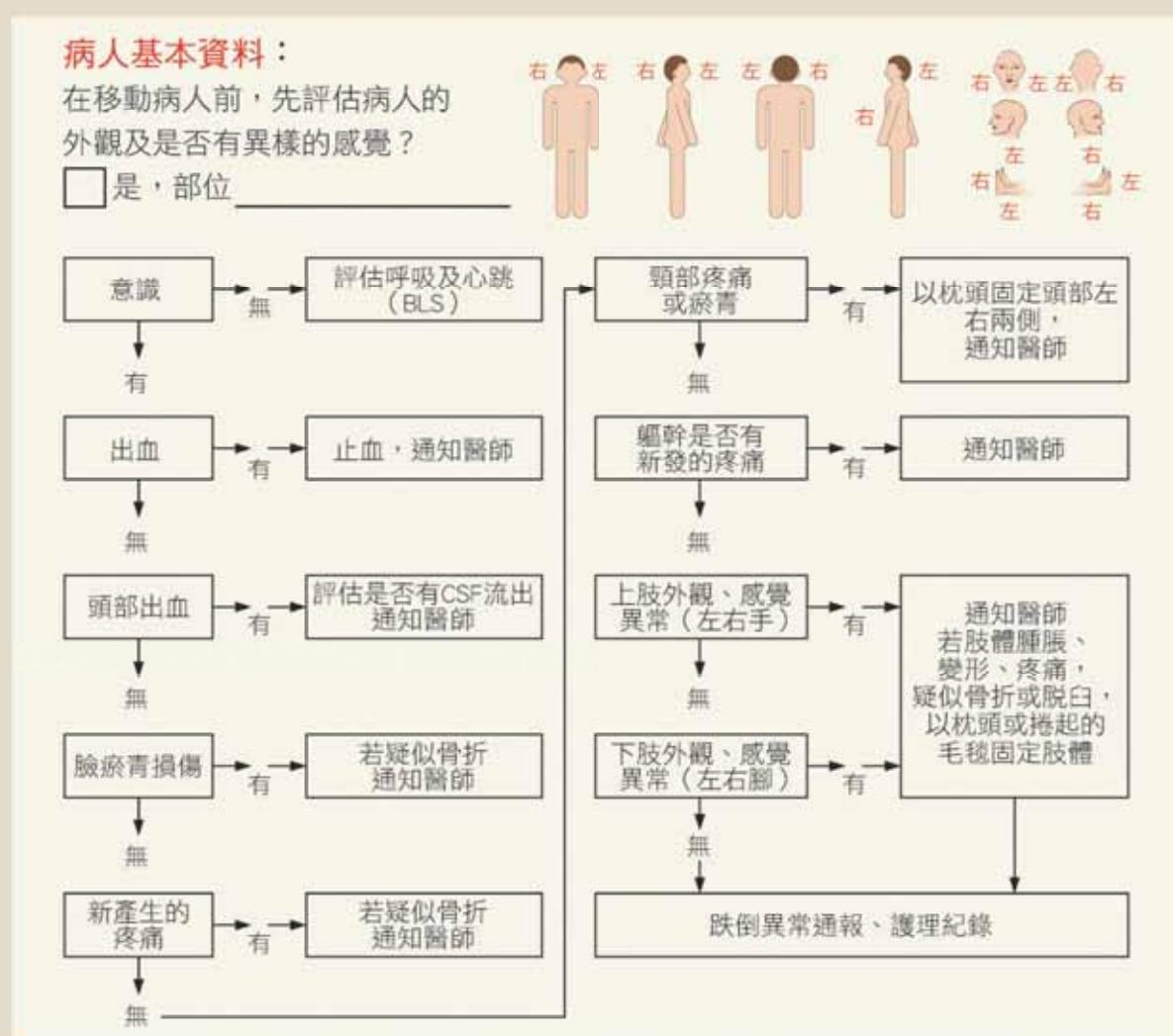
四、跌倒發生後的立即評估及緊急處置

平日就應指導個案跌倒發生時應如何執行保護策略，建議可由年紀較輕、身體狀況較佳、活動及反應能力良好的老人開始，跌倒時身體重心盡量朝後，臀部先著地可以減少傷害的嚴重程度^[35]。

若不幸發生跌倒事件，不要過於驚慌，先不要試著移動或急著爬起來，以免發生二次跌倒而引起更嚴重傷害，在確定沒有問題時才慢慢起身，可以用緊急呼叫系統向機構救護人員或以電話向119求援，此可降低住院或死亡的機率^[14]。請告訴個案：

「不要不好意思這樣做！」。

救護人員抵達現場後，若個案仍倒臥在地也不要立即任意移動。需先評估個案意識狀況及生命徵象，若失去意識、呼吸及心跳，應即刻進行急救及送醫。若病人生命徵象穩定，則評估是否有出血、頭部外傷、身體各部位有因跌倒引起的劇烈疼痛，或四肢出現腫脹、變形或無法移動等狀況。懷疑有骨折時，宜先固定進行初步處理後再送醫治療，若初步評估並未發現損傷，仍建議應送醫接受檢查，以確定未發生任何傷害或骨折，來確保安全^[37, 38]。建議可依下列流程圖(圖6-4)進行簡易評估及後續處置。



▲圖6-4 跌倒後處置流程圖

(Revised from: Fenton, W. (2008). Introducing a post-fall assessment algorithm into a community rehabilitation hospital for older adult. Nursing Older People, 20 (10), 36-39.)

參考資料

1. Scott V, Votova K, Scanlan A, Close J (2007) Multifactorial and functional mobility assessment tools for fall risk among older adults in community, home-support, long-term and acute care settings. *Age and Ageing* 36:130-139 (1+)
2. Cumming R, Ivers R, Clemson L, Cullen J, Hayes M, Tanzer M, Mitchell P (2007) Improving vision to prevent falls in frail older people: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 55:175-181 (1+)
3. Harwood RH, Foss AJ, Osborn F, Gregson RM, Zaman A, Masud T (2005) Falls and health status in elderly women following first eye cataract surgery: a randomized controlled trial. *Br J Ophthalmol* 89:53-59 (1+)
4. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH (2009) Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 4 (1++)
5. Parker M, Gillespie W, Gillespie L (2006) Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 332:571-574 (1++)
6. Oliver D, Connelly J, Victor C, Shaw F, Whitehead A, Genc Y, Vanoli A, Martin F, Gosney M (2007) Strategies to prevent falls and fractures in hospitals and care homes and effect of cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 334:82 (1++)
7. Minns J, Dodd C, Bamford J, Nabhan F (2004) Assessing the safety and effectiveness of hip protectors. *Nursing standard* 18:33-38 (1++)
8. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK, Freemantle N, Eastaugh J, Bowie P (2006) Clinical medication review by a pharmacist of elderly people living in care homes--randomised controlled trial. *Age and Ageing* 35:586-591 (1+)
9. Fonda D, Cook J, Sandler V, Bailey M (2006) Sustained reduction in serious fall-related injuries in older people in hospital. *Med J Aust* 184:379-382 (1++)
10. Oliver D, Papaioannou A, Giangregorio L, Thabane L, Reizgys K, Foster G (2008) A systematic review and meta-analysis of studies using the STRATIFY tool for prediction of falls in hospital patients: how well does it work? *Age and Ageing* 37:621-627 (1++)
11. Cameron I, Murray G, Gillespie L, Robertson M, Hill K, Cumming R, Kerse N (2010) Interventions for preventing falls in older people in nursing care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 CD005465 (1++)
12. Gates S, Fisher JD, Cooke MW, Carter YH and Lamb SE (2008) Multifactorial assessment and targeted intervention for preventing falls and injuries among older people in community and emergency care settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal* 336(7636): 130-133 (1++)

13. Centers for Disease Control and Prevention (2008) National Center for Injury Prevention and Control. <http://www.cdc.gov/injury/about/index.html> (4)
14. Saskatoon, Falls, Prevention, Consortium (2009) Programs & Services Injury Prevention - Falls Prevention Screening Tools - Related Documents. http://www.saskatoonhealthregion.ca/your_health/ps_ip_falls_screening_tools_related_documents.htm (4)
15. Gray-Miceli D, Capezuti E (2005) A nursing guide to the prevention and management of falls in geriatric patients in long-term care settings. Retrieved from <http://www.medscape.com/viewprogram/4086> (4)
16. Vassallo M, Stockdale R, Sharma J, Briggs R, Allen S (2005) A comparative study of the use of four fall risk assessment tools on acute medical wards. *J Am Geriatr Soc* 53:1034-1038
17. Kim E, Mordiffi S, Bee W, Devi K, Evans D (2007) Evaluation of three fall risk assessment tools in an acute care setting. *J Adv Nurs* 60:427-435
18. Webster J, Courtney M, Marsh N, Gale C, Abbott B, Mackenzie-Ross A, McRae P (2010) The STRATIFY tool and clinical judgment were poor predictors of falling in an acute hospital setting. *J Clin Epidemiol* 63:109-113
19. Hendrich A, Bender P, Nyhuis A (2003) Validation of the Hendrich II fall risk model: a large concurrent case/control study of hospitalized patients. *Appl Nurs Res* 16:9-21
20. Morse J, Black C, Oberle K, Donahue P (1989) A prospective study to identify the fall-prone patient. *Soc Sci Med* 28:81-86
21. Meyer G, Kopke S, Haastert B, Muhlhauser I (2009) Comparison of a fall risk assessment tool with nurses' judgement alone: a cluster-randomised controlled trial. *Age and Ageing* 38:1-7
22. Herman T, Inbar-Borovsky N, Brozgol M, Giladi N, Hausdorff J (2009) The Dynamic Gait Index in healthy older adults: The role of stair climbing, fear of falling and gender. *Gait & Posture* 29:237-241
23. Melzer I, Benjuya N, Kaplanski J (2004) Postural stability in the elderly: a comparison between fallers and non-fallers. *Age and Ageing* 33:602
24. Mackenzie L, Byles J, D'Este C (2009) Longitudinal study of the Home Falls and Accidents Screening Tool in identifying older people at increased risk of falls. *Australasian Journal on Ageing* 28:64-69
25. Currie L (2006) Fall and injury prevention. *Annual Review of Nursing Research* 24:39-74
26. Woolcott J, Richardson K, Wiens M, Patel B, Marin J, Khan K, Marra C (2009) Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of internal medicine* 169:1952-1960

27. Crotty M, Rowett D, Spurling L, Giles L, Phillips P (2004) Does the addition of a pharmacist transition coordinator improve evidence-based medication management and health outcomes in older adults moving from the hospital to a long-term care facility? Results of a randomized, controlled trial. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 2:257-264
28. Campbell A, Robertson M, Grow S, Kerse N, Sanderson G, Jacobs R, Sharp D, Hale L (2005) Randomised controlled trial of prevention of falls in people aged 75 with severe visual impairment: the VIP trial. *BMJ* 331:817
29. Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S (2002) Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ* 325:128-131
30. Coussemont J, De Paepe L, Schwendimann R, Denhaerynck K, Dejaeger E, Milisen K (2008) Interventions for Preventing Falls in Acute and Chronic Care Hospitals: A Systematic Review and Meta Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 56:29-36
31. Kerse N, Butler M, Robinson E, Todd M (2004) Fall prevention in residential care: a cluster, randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 52:524-531
32. Donald I, Pitt K, Armstrong E, Shuttleworth H. (2000) Preventing falls on an elderly care rehabilitation ward. *Clinical rehabilitation* 14:178-185
33. Mayo N, Gloutney L, Levy A (1994) A randomized trial of identification bracelets to prevent falls among patients in a rehabilitation hospital. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 75:1302-1308
34. Tideiksaar R, Feiner C, Maby J (1993) Falls prevention: the efficacy of a bed alarm system in an acute-care setting. *The Mount Sinai journal of medicine, New York* 60:522-527
35. Leung WS, Chi HT, Hu MH, Lin MT (2008) Fall Mechanism and Injury Severity in Community-Dwelling Older People. *Formosan Journal of Physical Therapy* 30(3): 105-115.
36. Sawka A, Boulos P, Beattie K, Thabane L, Papaioannou A, Gafni A, Cranney A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J (2005) Do hip protectors decrease the risk of hip fracture in institutional and community-dwelling elderly? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis International* 16:1461-1474
37. Fenton W (2008) Introducing a post-fall assessment algorithm into a community rehabilitation hospital for older adults. *Nursing Older People* 20:36-39
38. 楊榮森：老年人的跌倒與骨折預防。台灣老年醫學暨老年學雜誌 2008：3：78-90。

■ 第五節 骨質疏鬆症的外科治療

作者：高義然

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	髋骨骨折病人應早期接受外科治療，一般以髋關節置換術為主，以利於早期復健介入。	1+	1
B	脊椎骨折且無神經傷害的病人，早期外科治療的介入時機，仍未明確。	1	2
C	椎體成型術(vertebroplasty)對於急性期脊椎骨折病人有立即的止痛效果，但應告知治療的潛在風險。	3	3
C	輔具治療對於非負荷重量的肢體骨折病人有治療的效果。	3	4

骨質疏鬆症是個隱性的疾病，若非有疼痛、畸形或生理機能受損，常不會覺察到它的存在，而骨折及其後續的演變正是目前骨鬆症治療的重點。抗骨鬆藥物的確可明顯降低發生初次或預防二度骨折的風險，骨折外科治療在協同藥物的次級防護上可以發揮其積極的角色。骨折癒合的機轉分為發炎期、修復期和再塑期，骨折後骨折部位會有局部的壞死發炎及間隙、血腫塊的形成，修復期為增加骨合成量及形成纖狀骨，再塑期為將排列無序的纖狀骨轉變成板狀骨，並逐漸恢復其強度。骨折的外科治療目標在於減輕疼痛、骨折癒合、恢復功能，手術步驟應儘量簡化(縮短手術時間、減少出血量、降低病患生理及心理壓力)為原則。

臨床上骨鬆症常見骨折部位包括脊椎、髋部、腕部橈骨及肩部的肱骨。脊椎骨折常發生於60歲以上的患者，脊椎骨折在急性期常會造成嚴重的疼痛，這個階段疼痛的處理就十分重要。骨鬆症脊椎骨折的手術治療包括椎體成形術(Vertebroplasty)、椎體後凸矯正術(Kyphoplasty)、減壓手術及內固定手術，背架的治療角色以階段性使用為原則。秉持手術簡化的原則，近十年來椎體成形術採用局部麻醉及皮膚穿刺將骨水泥灌注到骨折的脊椎，在台灣蔚為風氣，成為短時間內改善疼痛及增加活動力的利器。近年來的文獻結果顯示接受椎體成形術者並沒有比對照組獲得較佳的治療效果值得關注，衡量骨水泥滲漏、感染、甚至神經損傷的機會，此種侵入性治療仍應該保留給對保守治療效果不佳且持續疼痛超過一個月以上的病患身上。

年紀愈長發生髋骨骨折的機率愈高，特別是70-80歲老人，因為髋部為軀幹負重的重要關節，若髋部骨折未能及時復位及提供穩定的髋關節活動，將會延長患者臥床的時間，增加老年臥床所帶來的併發症。除非病患的潛在疾病會嚴重影響手術安全，髋部骨

折大多需手術治療(內固定手術、人工關節置換術)，移位性股骨頸骨折以半人工髋關節置換術為主；未發生移位性股骨頸骨折及股骨轉子間骨折，有較良好的血流供應，以接受內固定手術為主。可能的併發症包括固定器移位、感染，手術後的復健治療以減輕疼痛、下肢肌力訓練、轉位訓練及行走訓練為主。

腕部骨折在50歲左右以後的婦女最常發生，橈骨遠端骨折是腕部骨折的最常見部位，是一種低能量撞擊所造成的骨折，骨質疏鬆症患者的腕部骨折較少發生明顯的移位，以閉合式整復及石膏固定為主要處理方式，若移位或畸形嚴重的骨折可考慮內固定手術合併外固定器使用。

骨質疏鬆症病人的骨質通常是脆弱的，用任何內固定器來加強這“先天不良”的骨骼是有其不可預測性，固定器材或植入物常發生鬆脫現象。外科治療的目標在於達到解剖位置的重建及穩定的骨折固定，骨折斷塊的復位有利骨折癒合，復位的維持仰賴穩定的骨折固定，環環相扣。如何減少併發症及再度骨折仍是外科治療的重要議題。

參考文獻

1. Buchbinder R, Osborne R, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, Graves S, Staples MP (2009) A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 361:557-558 (1+)
2. Kallmes DF, Comstock BA, Jeagerry PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, Edwards R, Gray LA, Stout L, Owen S, Hollingsworth W, Ghodke (2009) A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 361:569-579 (1)
3. Wardlow D, Cummings SR, Meirhaeghe JV, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, Eastell R, Shabe P, Talmadge K, Boonen S (2009) Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomized controlled trial. *Lancet* 373:1016-1024 (3)
4. Chen WC, Chen WJ, Niu CC, Lai PL, Chen LH (2008) Percutaneous vertebroplasty using calcium sulfate cement for osteoporotic vertebral compression fractures with vacuum cleft. *J Orthop Surg Taiwan* 25:156-164 (3)



第七章

骨質疏鬆症之預防與治療指引(藥物類)

作者：蔡克嵩

摘要

在防治骨鬆與骨折之過程中，對許多的患者醫療人員已全力協助改善其生活與環境因素，但病人因年齡及神經、肌肉等種種失能，骨密度已很低，骨骼強度不足，仍有很高的骨折風險。此時就應考慮合併使用藥物。防治骨鬆及骨折的藥物，依其作用機轉，可分為抗破骨或抗流失類藥物，促造骨或促骨生成類藥物，以及混合型三類。

抗破骨類藥物包括鈣劑、維他命D、抑鈣素、雙磷酸鹽、雌激素受體調節劑、性激素類、破骨細胞酵素抑制劑、RANKL單株抗體等，促造骨類藥物以副甲腺素及其活性片段為主，混合型目前只有鋯鹽一種，在本章中將分別論述。

防治骨鬆的藥物本身多少有一些副作用，依目前已發表的臨床試驗結果來看，合併使用藥物，並無加成效果，反而會互相抵制，或是增加副作用之發生率或強度，所以目前各國各種骨鬆防治指引，均不建議併用兩種抗流失劑，或是併用抗流失劑與促造骨劑。

維他命D與鈣劑，此二種雖然屬抗流失劑，但目前所有的防治骨鬆藥物在臨床試驗時，均強調併用此二種營養素，以確保充份提供造骨之材料及維他命D對骨骼、肌肉等之保護。此外，各種藥物在臨床試驗均被證實可以減少40~65%之脊椎柱體骨折之發生率，但並非每一種藥物均被證實可減少髋部骨折。在使用上，因其售價之差異及減少骨折之能力，某些國家的骨鬆防治指引將這些藥物分別列入第一線及後線的類別。大致上便宜、有預防多處骨折效力的藥物，就會列第一線，反之則列入第二線或更後線。

本指引暫不以此方式陳列，但讀者可參考文中之敘述及各種藥物之售價，自做判斷。一般而言，防治骨鬆的藥物，包括雙磷酸鹽、鋯鹽、副甲腺素、雌激素受體調節劑、雌激素等等，均可減少骨折率40%以上，都算是很有效的藥物。讀者可參考高血壓藥物減少腦中風之比率及降膽固醇藥物減少冠心症之比率來做比較，在成本及效果比例上，這些防治骨鬆的藥物都算是相當有效的。

■ 第一節 鈣(Calcium)

作者：郭銘俊、陳榮福

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	大於50歲成年人補充鈣可降低骨折危險性	2+	3
D	補充鈣可降低輕度創傷性骨折	2-	4
C	單獨補充鈣似乎可有效降低停經後婦女骨折	2++ 2-	5 6
D	同時補充鈣與維生素D對降低骨折危險性沒有一致的證據	2-	
C	健康停經後婦女補充鈣1000毫克與維生素D每日400國際單位對降低骨折危險性少有效果，且稍微會增加腎結石危險性	2+	11
B	補充鈣或鈣加維生素D對於預防續發性骨折沒有效果	1-	12
D	加強添加鈣食物比補充鈣片更能改善骨密度	3	13
D	大於65歲男性補充鈣與維生素D可降低骨質流失	3	
D	健康孩童補充鈣對骨密度少有改善效果	3	9
D	青春前期女孩增加鈣攝取對骨密度的效果未知	3	9

一、鈣的生理作用

為了正常的成長和維持，骨骼需要包含巨量營養素（蛋白質、脂肪和醣類）及微量營養素（維生素和礦物質）的均衡飲食。鈣質在骨骼中主要以 hydroxyapatite ($\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) 的化合物形式與膠原蛋白結合。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，當飲食中鈣攝取量偏低時，身體會產生負鈣平衡。當血液中的鈣離子濃度偏低時，會刺激增加副甲狀腺素 (parathyroid hormone; PTH) 之分泌，而PTH可刺激腎臟內的25-(OH)D3活化，使轉變成具生理活性之1, 25-(OH)2-D3，然後PTH和1, 25-(OH)2-D3共同改變了骨骼中 hydroxyapatite 的離子價，此現象導致 orthophosphate 轉變成 pyrophosphate，以致 hydroxyapatite 變得易解離而排出鈣離子，來提升血液中鈣離子濃度，此生理現象稱為骨吸收 (bone resorption)。此生理機制雖能維持血液中鈣離子濃度的恆定，但亦造成骨質的流失，當持續的流失會導致骨質的疏鬆。

二、適宜的鈣攝取量

每日鈣質攝取量小於250-500毫克與低骨密度及較高骨折危險性相關，給予低鈣攝取量的婦女 (每日少於500毫克) 補充牛奶，有助保持其骨密度，高鈣攝取量與低

骨折危險性相關。

衛生署委託中研院生醫所潘文涵調查中發現在民國八十八年到八十九年間不論男女，我國65歲以上老人鈣質攝取都不足，男性老人平均每天攝取622毫克的鈣，老年女性為635毫克，平均每日攝取量僅達衛生署建議量的六成。^[1]

根據民國九十一年國人膳食營養參考攝取量 (Dietary Reference Intakes)，目前建議3-9歲孩童每日足夠鈣攝取量 (Adequate Intake, AI) 為300-800毫克，10-18歲孩童每日足夠鈣攝取量為1000-1200毫克，大於19歲成人每日足夠鈣攝取量為1000毫克。國際骨質疏鬆基金會建議停經後婦女以及大於65歲老年人每日鈣攝取量為1300毫克。^[2]

沒有研究資料顯示鈣攝取量大於每日2000毫克有任何好處，國人膳食營養參考攝取量建議每日鈣攝取量上限為2500毫克 (tolerable upper intake level, UL)。市面上最常見的鈣補充劑型為碳酸鈣，也最便宜，500毫克劑型有最大吸收，胃酸不足、便秘、腹脹或有腎結石病史的患者建議改用檸檬酸鈣，吸收較好。

三、治療骨質疏鬆所需的鈣攝取量

一個綜合分析檢視17個隨機試驗總共52625個大於50歲成年人補充鈣或鈣合併維他命D相對於對照組可降低骨折相對危險性達12%，也能在髋關節及脊椎分別減少骨質流失達0.54%和1.19% ($p<0.001$)。^[3]

一項針對821個大腸直腸腺瘤病人，比較隨機服用每日鈣1200毫克與安慰劑的次級研究，顯示追蹤治療期間10.8年後，服用每日鈣 (1200毫克) 組，任何骨折的發生顯著較低 (0.9% vs. 3%; $p<0.05$, NNT 48)，輕微創傷性骨折 (從站立以下的姿勢跌倒) 也顯著較低 (0% vs. 1.9%; $p<0.05$, NNT 53)。^[4]

一系統性研究回顧包含1806個病人的15個隨機試驗，針對停經後婦女補充鈣可輕度增加骨密度且傾向於減少脊椎骨折。^[5]

一研究對1460個大於70歲停經後婦女，比較隨機分配補充每日碳酸鈣600毫克與安慰劑，821個有高度藥物遵從性且每日服用碳酸鈣600毫克的病人可降低骨折發生率 (10.2% vs. 15.4% had any fracture; NNT 20)。^[6]

另一針對1471個健康停經後婦女 (平均74歲) 隨機分配服用鈣500毫克及安慰劑的研究，追蹤5年服用鈣質組有效增加骨密度 (脊椎1.8%；全髋關節1.6%；全身1.2%)，但不能降低骨折發生率。^[7]

一系統性研究回顧包含2859個健康小孩的19個隨機試驗(1367個參與者接受鈣補充；1426個參與者接受安慰劑)，發現補充鈣不能有效增加股骨頸和脊椎的骨密度。(只稍微增加上肢骨密度) [8]

一項針對青春前期女孩補充鈣18個月的研究，鈣補充組的女孩全骨密度增加1.3%；脊椎骨密度增加2.9%。[9]

四、補充鈣合併補充維生素D對治療骨質疏鬆的療效

同時補充鈣與維生素D對降低骨折危險性沒有一致的證據。

在一系統性回顧，分析45個隨機或非隨機試驗發現可降低易跌倒老人的非脊椎骨折發生率(次族群分析兩個試驗3853個病人髋關節骨折新發生率8.1% vs. 10.7%， $p=0.0049$ ，NNT 36；非脊椎骨折新發生率16% vs. 18.7%， $p=0.025$ ，NNT 37)。[10]

一項研究針對36282個50-79歲健康停經後婦女同時補充鈣1000毫克與維生素D3 400國際單位，可顯著增加髋關節骨密度(達1.6%)且會增加腎結石的危險性(2.47% vs. 2.1%)，但不能有效降低骨折發生率，[11]

5292個大於70歲曾發生低強度骨折的病人補充鈣1000毫克，或加維生素D3 800國際單位或鈣1000毫克加維生素D3 800國際單位對於預防續發性骨折沒有效果。[12]

101個停經後婦女隨機分為加強鈣飲食組(每日1200毫克鈣補充和維生素D3 300單位再加上每兩星期一次飲食指導)，或補充鈣每日1200毫克組，或對照組，研究顯示加強鈣飲食組婦女的骨盆、脊椎和全身骨密度顯著改善($p<0.05$)。[13]

針對老年族群補充鈣和維他命D3的效果，一研究199個大於65歲居家老人，隨機分配為一組服用鈣(calcium citrate) 500毫克和維生素D3 700單位，另一組為對照組，觀察3年，結果發現骨折率太低以致無法得到臨床結論。[14]

五、結論

每日鈣攝取量小於250-500毫克與低骨密度及較高骨折危險性相關，給予低鈣攝取量的婦女(每日少於500毫克)補充牛奶，有助於保持其骨密度。高鈣攝取量與低骨折危險性相關，合併補充鈣與維生素D可降低骨折危險性，特別是缺乏鈣與維生素D的婦女，但對不缺乏的婦女效果比較不明顯，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。

參考文獻

- 潘文涵、章雅惠、吳幸娟、張新儀、魏燕蘭、李美璇、高美丁、杭極敏：台灣地區老人營養健康狀況調查1999-2000：以二十四小時飲食回顧法評估老人膳食營養狀況：老人營養現況(21-27)。台北市：行政院衛生署 2003。(1-)
- RAO WHO (2002) Human Vitamin and Mineral Requirements (4)
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A (2007) 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* 370:657 (2+)
- Bischoff-Ferrari HA, Rees JR, Grau MV, Barry E, Gui J, Baron JA. (2008) Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized control trial. *Am J Clin Nutr* 87:1945 (2-1945-1951)
- Cheryl A, Flynn MS (2004) Cochrane for clinicians: putting evidence into practice, calcium supplementation in postmenopausal women. *Am Fam Physician* 69:2822 (2++)
- Prince RL, Devine A, Dhaliwal SS, Dick IM (2006) Effects of calcium supplementation of clinical fracture and bone structure: Results of a 5-year, double-blind, placebo-controlled trial in elderly women. *Arch Intern Med* 166:869 (2-)
- Reid IR, Mason B, Horne A, Ames R, Reid HE, Bava U, Bolland MJ, Gamble GD (2006) Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 119:777 (3)
- Winzenberg TM, Shaw KA, Fryer J, Jones G. (2006) Cochrane Database Syst Rev Issue 2:CD005119 (3)
- Teegarden D, Weaver CM (1994) Nutrition Reviews. 52:171-173 (3)
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Cochrane Database Systemic Reviews (2009) 21:CD000227 (level 2-)
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller LH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Whitlock E, Anderson GL, Assaf AR, Barad D; Women's Health Initiative Investigators. (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Eng J Med* 354:669 (2+)
- Grant AM, The record trial group. (2005) Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elder people (Randomized Evaluation of Calcium or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 365:1621 (1-)
- Manios Y, Moschonis G, Trovas G, Lyritis GP (2007) Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study. *Am J Clin Nutr* 86:781 (3)
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670-676 (1-)

■ 第二節 維生素D(Vit. D)

作者：陳榮福、郭銘俊

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
維生素D的測定			
B	測定血液[25(OH)維生素D]濃度是檢驗維生素D是否足夠的最佳指標。	2+	1,2
B	血液中[25(OH)維生素D]濃度大於30 ng/ml可視為體內有否足夠的生理維生素D含量。	2+	3
C	在骨鬆病人及高風險維生素D不足族群才有測定維生素D濃度的必要，可在每日補充維生素D 800國際單位以上且達三個月之後。	2+	1,2
A	維生素D不足([25(OH)維生素D]濃度小於30 ng/ml)的現象，普遍見於全世界各區域，亞洲也不例外。	2+	4
維生素D的補充及對骨鬆的防治			
B	對於老年族群建議每日補充維生素D 800到1000國際單位。	2+	1,2
A	同時補充維生素D和鈣質可增加更年期後婦女及50歲以上男性的骨密度。	2+ 1-	8 11
A	每日補充維生素D 800國際單位及1000毫克鈣質對安養機構中的老年族群可減少髖骨及非脊椎骨的骨折發生。	2+ 1-	10 12
B	每日補充維生素D 800國際單位可減少老年族群跌倒的發生。	1-	15, 16
A	所有在實證醫學被證實對骨鬆及骨折防治上有臨床療效的藥物研究都必須建立在有足量維生素D及鈣質的補充基礎上。	1++	17,18

● 第一項 維生素D簡介

維生素D對骨骼肌肉系統的發展及鈣磷代謝功能有其極為重要的角色，血液中維生素D測定[25(OH)D]是臨牀上對維生素D含量最佳指標^[1]，其體內半衰期為15到20天，在補充維生素後，[25(OH)D]在3到4月後可達到穩定濃度，也是確定維生素D治療劑量給予是否有效的時機^[2]。[25(OH)D]濃度大於30 ng/ml，因可有效抑制副甲狀腺(PTH)上升，可視為體內有否足夠生理維生素D含量的指標^[3]。

● 第二項 全球維生素D普遍不足

維生素D[25(OH)D]小於30 ng/ml被視為不足，此現象普遍見於全世界各區域，在亞洲也不例外^[4]，如在美國約75%，在泰國及馬來西亞達50%，而在日本及南韓不足者更可高達90%，而本國2005到2008年的「國民營養健康狀況變遷調查」

指出在19-64歲成人(N=6,189人)中，尤其在女性的維生素D攝取狀況不足者達7成5 [5]，和北美相當類似。

●第三項 維生素D對骨鬆防治的作用

維生素D不足因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[6]，觀察研究中發現維生素[25(OH)D]和骨密度有正相關[7]，而在美國婦女健康關懷研究中(the Women's Health Initiative) 2,341位更年期後婦女因服用維生素D及鈣質補充，骨密度在全體骨部有1.06%增加[8]，而較低維生素[25(OH)D]濃度和骨折發生息息相關，觀察研究中有較高維生素D濃度者則有顯著意義較少骨折發生[9]，在整合5個研究(N=9,829人)綜合分析中可見服用800國際單位維生素D可有23%減少非脊椎骨折的發生，尤其在血液維生素[25(OH)D]濃度到達30 ng/ml以上者[10]。

足量的鈣質補充和維生素D共同攝取在骨鬆的防治上是非常重要，在一項綜合分析研究中(整合6項研究，N=45,509人)維生素D 400到800國際單位加上鈣質補充可相對減少骨折的產生(RR=0.82)[11]。

對住在安養機構的老年族群給予維生素D 800國際單位加上鈣質1000毫克被證實可顯著地減少髖骨及非脊椎骨的骨折發生[10, 12]，但對於住在一般社區的族群則其防治效果是較不顯著[13]，原因可能是藥物服用遵從性較不一致[8]；維生素D 800國際單位可被視為最低有效骨質防治劑量[14]。

●第四項 維生素D及跌倒

維生素D補充因改善肌力強度及下肢功能進而減少跌倒的發生[15]，在一項整合5項研究的綜合分析中維生素D可有顯著意義地減少跌倒22%的發生，但每日必需至少要補充維生素D 800國際單位[16]。

●第五項 推薦總結

足量維生素D攝取(每日至少800國際單位)及鈣質補充在骨鬆防治上是非常基本且重要的，任何藥物在實證醫學上的研究中被證實可減少骨質的流失或骨折發生的預防減少者，皆必須建立在有充足的維生素D及鈣質補足基礎下才有其臨床意義。

[17, 18]

參考文獻

- Hollis BW (2005) Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 135:317-322 (2+)
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ (2003) Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 77: 204-210 (2+)
- Heaney RP (2004) Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 80:1706-1709 (2+)
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J (2009) Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 20:1807-1820 (2+)
- 李美璇、林以勤、黃怡真、黃琳媛。國人維生素D營養狀況初步分析結果：由NAHSIT 1993-1996到2005-2008。2005 - 2008 台灣國民營養健康狀況變遷調查結果，pp. 103-122。台北市：行政院衛生署，民國一百年。（<http://consumer.fda.gov.tw/Files/doc/7.國人維生素D營養狀況初步分析結果%20由NAHSIT1993-1996到2005-2008.pdf>）(2+).
- Brown JP, Josse RG. (2002) Practice Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 167:1-34 (2+)
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716 (2+)
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Blanchette P, Bonds DE, Brunner RL, Brzyski RG, Caan B, Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller LH, Langer RD, Lasser NL, Limacher MC, Ludlam S, Manson JE, Margolis KL, McGowan J, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Sarto GE, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Whitlock E, Anderson GL, Assaf AR, Barad D; Women's Health Initiative Investigators (2006) Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 354:669-683 (2+)
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, Jackson RD, Robbins JA, Wu C, Stanczyk FZ, LeBoff MS, Wactawski-Wende J, Sarto G, Ockene J, Cummings SR (2008) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 149:242-520 (2+)
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2005) Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293:2257-2264 (2+)
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P (2007) Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1415-1423 (1-)
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A (2007) 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* 370:657-666 (1-)
- Porthouse J, Cockayne S, King C, et al (2005) Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 330:1003 (1-)

- Prevention and treatment
- 14. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28 (1-)
 - 15. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, Dawson-Hughes B (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752-758 (1-)
 - 16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB (2004) Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291:1999-2006 (1-)
 - 17. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada (2010) Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010-2007(1++)
 - 18. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N (2010) IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* Published online (1++)



■ 第三節 雙磷酸鹽(Bisphosphonates)

作者：尤珊瑚、陳忠仁、鄭添財

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	對於停經後婦女骨質疏鬆症，使用雙磷酸鹽藥物Alendronate、Risedronate、Zoledronic acid治療，可有效降低脊椎、非脊椎及髖骨骨折之風險	1++	1-8
A	對於停經後婦女骨鬆症，使用雙磷酸鹽藥物Ibandronate、Etidronate治療，可有效降低脊椎骨折之風險	1++ 1+	10,13 11,12
A	因骨質疏鬆症導致的髖骨骨折，使用Zoledronic acid治療，除了可降低骨折發生率之外，亦可降低死亡率	1++	9
A	男性骨質疏鬆症之治療，使用口服雙磷酸鹽藥物Alendronate、Risedronate可降低骨折風險	1++ 1+	15 14
A	類固醇引發的骨質疏鬆症，使用雙磷酸鹽藥物能有效增加腰椎、股骨頭骨密度，減少骨流失；但是否能預防骨折的發生，現今未具有足夠證據支持	1++	16
A	雙磷酸鹽藥物對於兒童青少年次發性骨質疏鬆症療效，未具有利證據證實有效	1++	17
B	目前無證據證明雙磷酸鹽藥物會增加食道癌或胃癌的風險	2++	18
B	長期口服雙磷酸鹽藥物有可能會增加非典型股骨頭骨折之機會(包括股骨轉子下骨折或股骨骨幹骨折)，但其發生的絕對風險仍是很低的，不過其相關性仍需更多的研究進行探討	2++	19, 20
B	目前無充足證據指出，骨鬆症病人使用雙磷酸鹽藥物會增加頸骨壞死機率；但對於癌症病人使用高劑量、針劑型雙磷酸鹽藥物應注意及預防頸骨壞死之風險	2++	21, 22
B	使用雙磷酸鹽藥物引發心房纖維顫動之併發症，目前無明顯證據指出二者有相關	2++	23-25
A	針對已使用雙磷酸鹽藥物五年且屬骨折高危險病患，建議繼續用藥；若屬骨密度穩定、未曾發生骨折、且屬骨折低危險發生之患者，也許可考慮停藥	1+	26, 27

一、簡介：

治療骨質疏鬆症的藥物種類越來越多，目前以雙磷酸鹽類為治療主流，其藥物作用主要會抑制破骨細胞活性，進而減少骨再吸收；雙磷酸鹽藥物之口服生體可用率極低，約使用劑量的1-3%，服用時須配合200ml左右白開水同時使用，吸收效果易受食

物、鈣片、鐵劑、咖啡、茶類、柳橙汁影響；一旦進入人體後很快會被血漿清除，大約50%會沉積到骨頭，其餘則由尿液排出，藥物沉積在骨頭的半衰期很長。市面上的雙磷酸鹽藥物種類繁多、劑型與使用途徑皆不同，至今衛生福利部食品藥物管理署通過使用的雙磷酸鹽藥物，分別有Alendronate (商品名：Fosamax，中文名：福善美。商品名：Alendronate Sandoz，中文名：善骨實膜衣錠)、Zoledronic acid (商品名：Aclasta；中文名：骨力強) 與Ibandronate (商品名：Boniva；中文名：骨維壯)。在許多的臨床試驗證實，雙磷酸鹽類藥物可有效增加脊椎與髖骨骨密度。

二、雙磷酸鹽類之藥品個論：

1. Alendronate (Fosamax®；有口服10mg一天一次、或70mg一週一次劑型。Alendronate Sandoz®；有口服70mg一週一次劑型)：在2010年Cochrane Review中提到，每天口服10mg一次，對於停經後婦女骨質疏鬆症合併有骨鬆症骨折患者(續發性預防)，可有效預防及降低後續發生脊椎骨折、非脊椎骨折、髖骨骨折與腕骨骨折之風險 [1]；而對於停經後婦女合併有骨質疏鬆症者(原發性預防)，此種劑量只有降低脊椎骨折之臨床效益，並無預防臨床上其他部位骨折之作用。在Fracture Intervention Trial中觀察到：停經後婦女若曾經發生脊椎骨折者，服用Alendronate三年可降低47%脊椎骨折與51%髖骨骨折的風險 [2]；未曾發生脊椎骨折的低骨質症患者服用Alendronate四年可降低44%脊椎骨折的風險 [3]；未曾發生脊椎骨折的骨質疏鬆症患者使用Alendronate，分別可降低36%有症狀骨折，及56%髖骨骨折之風險 [3]。
2. Risedronate (Actonel®；有口服5mg一天一次、35mg一週一次、或150mg每月一次劑型)：目前本國並無引進此藥品。在2010年Cochrane Review中提到，每天口服5mg一次Risedronate，對於停經後婦女骨質疏鬆症之續發性預防，可有效降低脊椎骨折、非脊椎骨折及髖骨骨折之風險 [4]，但對於原發性預防，並無臨床或統計上顯著效益。在VERT trials中觀察到：停經後婦女骨質疏鬆症合併有臨床脊椎骨折患者，服用Risedronate可降低40-50%脊椎骨折、30-36%非脊椎骨折之風險 [5, 6]；另一針對老年婦女的大型研究發現 [7]，Risedronate可降低約30%髖骨骨折之風險，其中以年齡在70至79歲有骨質疏鬆症婦女更可降低達40%髖骨骨折之風險；但若年齡超過80歲無骨質疏鬆症之婦女使用Risedronate則無預防效果。
3. Zoledronic acid (Aclasta®；5mg一年一次針劑型)：從HORIZON trial觀察到，65至89歲之停經後婦女骨質疏鬆症患者或曾發生脊椎骨折的低骨質症患者，使用

Zoledronic acid可有效降低70%脊椎骨折、25%非脊椎骨折及41%髖骨骨折之風險^[8]，降低脊椎骨折的風險效益在開始使用後第一年可見到，而降低非脊椎與髖骨骨折的風險效益在使用後第二年才可見到。若發生第一次因骨質疏鬆症所引起的髖骨骨折患者，儘早接受Zoledronic acid治療，除了可降低35%有症狀之骨折發生率外，亦可降低28%的死亡率^[9]。Zolendronic acid是目前臨床試驗中唯一有效預防脊椎骨折、非脊椎骨折及髖骨骨折的針劑型雙磷酸鹽藥物，但超過三年的長期安全性資料目前仍缺乏。

4. Ibandronate (Boniva®)；有口服2.5mg每日一次、口服150mg每月一次、針劑3mg每三個月一次)：從BONE trial觀察到，停經後婦女骨質疏鬆症患者，使用口服2.5mg每日一次Ibandronate可有效降低62%脊椎骨折之風險^[10]。目前台灣引進的Ibandronate為針劑型，與傳統每日服用的Ibandronate劑型比較，有較高的骨密度增加反應^[11]，同時也能增加病人的遵醫囑性^[12]。雖然每月口服一劑(150mg)或針劑三個月打一次(3mg) Ibandronate能有效增加骨密度、降低脊椎骨折風險、及增加遵醫囑性，然而能否有效降低髖骨骨折、或非脊椎骨折之風險尚未有直接證據證實^[10, 11]。
5. Etidronate (Didrocal®)；口服400mg一天一次，週期性的每三個月使用14天)：目前本國並無引進此藥品。在2010年Cochrane Review中發現，每天口服400mg一次Etidronate，對於停經後婦女骨鬆症之續發性預防，僅可有效降低脊椎骨折之風險，對於非脊椎骨折、髖骨骨折、腕骨骨折風險效益並無效果^[13]；且對於原發性預防，也無臨床或統計上顯著效益。

三、特殊族群：

1. 男性骨質疏鬆症(年齡大於50歲以上)：使用Alendronate可有效改善脊柱與股骨頸之骨密度、及降低脊椎骨折的發生率^[14]；使用Risedronate可有效增加骨密度、及降低脊椎與非脊椎骨折的發生^[15]。
2. 類固醇引起的骨質疏鬆症(steroiod induced osteoporosis)：類固醇使用每天超過7.5mg劑量會增加臨床上骨鬆症的風險，在2010年Cochrane Review中提到^[16]，雙磷酸鹽藥物能有效減低類固醇導致的骨質流失，若與使用對照組的病人比較，雙磷酸鹽藥物能增加腰椎4.3%、股骨頸2.1%的骨密度，但是否能有效預防骨折的發生，從現今的資料未具足夠證據證明有效。
3. 兒童與青少年次發性骨質疏鬆症：雙磷酸鹽藥物對於兒童次發性骨質疏鬆症治療的

療效，至今未具充分證據證實有益 [17]。

四、藥物不良反應事件 (Adverse Events)：

1. 食道癌：口服雙磷酸鹽藥物也許會導致腸胃道的不適 (如：胃酸逆流、噁心嘔吐、食道發炎、或食道潰瘍等)，但目前無充分證據證明雙磷酸鹽藥物會增加食道癌或胃癌的風險 [18]。
2. 非典型股骨骨折包括股骨之轉子下骨折或股骨骨幹骨折 (Subtrochanteric or diaphyseal fractures)：長期口服雙磷酸鹽藥物可能會增加此種藥物不良反應，但其發生的絕對風險率是很低的 [19, 20]，不過其相關性仍需更多的研究進行探討。
3. 頸骨壞死 (Osteonecrosis of the jaw)：雖然從2003年陸續有一些雙磷酸鹽藥物引發頸骨壞死的個案報告出現，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頸骨壞死的風險；但是，對於癌症病人使用高劑量、針劑型雙磷酸鹽藥物應小心注意其可能發生的危險 [21, 22]。同時目前也無資料顯示，接受牙齒治療者停用雙磷酸鹽藥物可以降低發生頸骨壞死之風險，但仍應謹慎小心使用。
4. 心房纖維顫動 (Atrial fibrillation)：在Zoledronic acid臨床試驗(HORIZON Pivotal Fracture Trial)中曾出現少數心房纖維顫動之案例，但該藥在其它臨床研究中並未觀察到類似風險。目前所有雙磷酸鹽類藥物，根據美國食品藥物管理局(FDA)長期監測報告，上市後藥品註冊研究及本國之研究結果，都無明顯證據指出使用雙磷酸鹽藥物會增加心房纖維顫動的風險 [23, 24, 25]。

五、建議治療時間與長期使用安全性：

針對雙磷酸鹽藥物需治療多久時間，目前無一致性結論，現今證據觀察到，已使用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)，建議繼續用藥；因此類高危險骨折病人若停止使用，之前骨鬆用藥的剩餘好處還剩多少，並不明瞭，但繼續用藥的骨效益應會多於發生頸骨壞死之風險。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，也許可考慮停藥 [26, 27]。

參考文獻

- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P (2010) Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7* (1++)
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet* 348:1535-1541 (1++)
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ (1998) Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 280:2077-2082 (1++)
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P (2010) Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7* (1++)
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseyni MS, Axelrod DW, Miller PD (1999) Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA* 282:1344-1352 (1++)
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R (2000) Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 11:83-91 (1++)
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. (2001) Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *Hip Intervention Program Study Group. N Engl J Med* 344:333-340 (1++)
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822 (1++)
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial (2007) Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357:1799-1809 (1++)
- Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE) (2004) Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 19:1241-1249 (1++)
- Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster JY, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanauskaitė D, Reid DM, Delmas PD, Recker RR (2008) Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 35:488-497 (1+)

12. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM (2007) A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 18:1023-1031 (1+)
13. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, Coyle D, Tugwell P (2010) Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7* (1++)
14. Sawka AM, Papaioannou A, Adachi JD, Gafni A, Hanley DA, Thabane L (2005) Does alendronate reduce the risk of fracture in men? A meta-analysis incorporating prior knowledge of anti-fracture efficacy in women. *BMC Musculoskelet Disord* 6:39 (1+)
15. Zhong ZM, Chen JT (2009) Anti-fracture efficacy of risedronic acid in men: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 29:349-357 (1++)
16. Honik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells GA, Adachi J, Suarez-Almazor ME (2010) Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7* (1++)
17. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D (2010) Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7* (1++)
18. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ (2010) Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 304:657-663 (2++)
19. Schilcher J, Michaélsson K, Aspenberg P (2011) Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med.* 364(18):1728-37. (2++)
20. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, Whelan DB, Weiler PJ, Laupacis A (2011) Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA*. 305(8):783-9. (2++)
21. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Lentle B, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Mardini MA, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, Ste-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE; Canadian Taskforce on Osteonecrosis of the Jaw (2009) Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 36:478-490 (2++)
22. Silverman SL, Landesberg R (2009) Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 122:33-45 (2++)
23. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S (2009) Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 32:219-228 (2++)
24. Kim SY, Kim MT, Cadarette SM, Solomon DH (2010) Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation:a meta-analysis. *Arthritis Res Ther* 12:R30 (1++)
25. Huang W, Tsai Y, Wen Y, Hsiao F, Kuo K, Tsai C (2010) Osteoporosis treatment and atrial fibrillation: alendronate versus raloxifene. *Menopause* 17:57-63 (2++)
26. Watts NB, Diab DL (2010) Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1555-1565 (1+)
27. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR (2006) FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 296:2927-2938 (1+)

■第四節 荷爾蒙(Hormone, Tibolone, SERM) 作者：宋永魁、陳芳萍、黃泓淵

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	荷爾蒙補充療法之應用於防止停經後婦女的骨質流失，可列為優先選擇藥物之一。	1++	5, 6, 7
A	最佳療效劑量為每日0.625mg的共轭馬雌激素 (Conjugated equine estrogen · Premarin) 或1至2mg的二氫基雌激素 (17β -estradiol) 或其他同效量之經皮膚或經陰道途徑使用之雌激素。同時併用黃體素 (例如medroxyprogesterone acetate · Provera每天2.5至5mg)，單用雌激素則適用於子宮切除者。	2++ 1++	10, 11 5, 6, 7
A	60歲以下 HRT 為減少脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折之發生風險；60歲以上則不建議為第一線治療。	1++	4, 12, 13, 14, 15
A	荷爾蒙補充療法禁忌情況包含具子宮內膜癌、乳癌、血栓症等危險因子之更年期婦女。	1++	4, 5, 6, 20
A	Tibolone為選擇性組織動情素活性調節劑 (Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator, STEAR)，在經由代謝所產生的產物有組織選擇性之雌激素與黃體素之活性。	4 1++	21 22
A	Tibolone可以顯著減少脊椎及非脊椎骨折之發生率，同時也發現可以減少乳癌及大腸癌之發生。	2++ 1++ 4	25 22,23,24, 26
A	Tibolone也會顯著增加心臟血管疾病引發腦中風之風險，60歲以上之更年期婦女應注意心血管疾病與中風之發生。	1++	24
B	使用Tibolone 可改善因停經而缺乏雌激素之更年期症狀，出血、乳房脹痛及頭痛比例較低。	2++ 4	25 27
A	Raloxifene hydrochloride為選擇性雌激素接受器調節劑 (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)，與雌激素不同者是其主要作用在骨骼內之雌激素接受器上，故可減少骨質流失，增加骨密度，並可有效降低骨折之發生率，而無乳房及子宮的副作用，每日最大劑量60mg。	1++	29, 30, 31, 32, 33,
D	Raloxifene hydrochloride之健保給付標準適用於停經後婦女因骨質疏鬆症引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患(需於病歷詳細記載)。	4	37
D	本藥品 (Raloxifene hydrochloride) 不得併用 bisphosphonates、calcitonin、活性維生素D3等藥物及雌激素等藥物。	4	37

●第一項 荷爾蒙治療 (Hormone Therapy)

作用機轉：停經後婦女因雌激素的缺乏導致骨密度快速的流失，通常在停經後的5-7年，骨密度約減少15~30%^[1]，停經後骨質疏鬆症的發生肇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，導致骨質的吸收增加，雌激素可以抑制前驅蝕骨細胞分化為成熟的蝕骨細胞，以抑制骨質的加速吸收^[2]。對更年期婦女以雌激素及黃體素荷爾蒙治療可以有效預防及治療骨質疏鬆症的第一線藥物^[3]。以WHI大型雙盲臨床試驗分析可以證實以雌激素及黃體素療法經過5.6年可以有效減少33%之髖關節骨折機會^[4]。

臨床骨效益：在Women's Health Initiative (WHI)^[5,6]和Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI)^[7]大型隨機對照臨床試驗研究，顯示雌激素荷爾蒙治療可減緩停經後婦女骨質流失，增加停經後婦女之骨密度；在WHI臨床試驗^[5,6]中，更進一步發現不論是單獨雌激素或合併雌激素荷爾蒙和黃體素治療，有統計上顯著意義地減少脊椎骨折或非脊椎骨折，尤其是髖關節骨折（平均5.6年追蹤，減少33%）。故雖然美國食品藥物管理局 (FDA) 核准雌激素荷爾蒙治療於預防而非治療骨質疏鬆症之藥物，但臨床試驗研究結果顯示：雌激素荷爾蒙治療對有骨質疏鬆症和脊椎骨折的停經後婦女，仍有其治療效益。但荷爾蒙治療增加停經後婦女之骨密度和減少骨折之效益，在停止使用荷爾蒙治療，即不再存在，在骨質疏鬆症之危險評估 (National Osteoporosis Risk Assessment) 研究^[8]，顯示停止使用荷爾蒙治療超過5年，骨密度和未曾使用者相當，且使用荷爾蒙治療減少髖關節骨折之效益，亦隨停止使用荷爾蒙治療而消失。在一2年隨機對照臨床試驗研究^[9]，發現低劑量雌激素 (conjugated estrogen 0.3、0.45mg/d) 可增加停經後婦女之骨密度，預防骨質流失。另有些研究顯示使用非常低劑量雌激素(oral E2 0.25 mg/d, conjugated estrogen 0.3 mg/d, transdermal E2 0.014 and 0.025 mg/d)合併鈣和維他命D亦會有意義地增加骨密度^[10,11]。另雖然在WHI合併雌激素荷爾蒙和黃體素治療對骨折發生與預防之研究，其並無發現有年齡之差異^[4]，但有些研究認為荷爾蒙治療只對60歲以下之停經後婦女具預防骨質流失和骨折之效益，但對60歲以上之停經後婦女則很少或無效果^[12,13]。故絕大多數之共識，咸以為停經後婦女骨質疏鬆症之藥物選擇取決於年齡^[14,15]。

臨床非骨效益：雌激素對血管舒縮症狀，如：熱潮紅、夜間盜汗，是最有效的治療，也是目前美國食品藥物管理局 (FDA) 唯一核准於治療血管舒縮症狀；在Cochrane Database Systemic Review^[16]顯示荷爾蒙治療有效地減少熱潮紅和夜

間盜汗，熱潮紅頻率減少75%，嚴重度亦下降。另荷爾蒙治療有效地改善泌尿生殖系統萎縮，但若無血管舒縮症狀者，在Cochrane Database Systemic Review^[17]顯示：以陰道雌激素荷爾蒙治療陰道萎縮。

在流行病學研究^[18]報告指出停經後婦女使用荷爾蒙治療減少50%心臟疾病，但Women's Health Initiative (WHI)^[5,6]卻發現合併雌激素荷爾蒙和黃體素治療會增加冠狀動脈心臟疾病 (7人/10,000)、中風 (8人/10,000)、靜脈栓塞 (8人/10,000)、乳癌 (8人/10,000) 之危險性，而單獨雌激素治療僅些微增加中風和靜脈栓塞之危險，但不影響冠狀動脈心臟疾病和乳癌之發生率，甚至些微降低。流行病學研究^[19]和Women's Health Initiative (WHI)^[5,6]主要之差別在停經後婦女年齡 (30-55歲對照平均63歲) 和停經後年限 (小於5年對照14年)，故目前的共識認為荷爾蒙治療若使用於停經過渡期或停經後前10年(50-59歲)，且無冠狀動脈心臟疾病者，對心臟應有助益，這共識也在WHI評估50-59歲停經後婦女單獨使用雌激素治療7年^[19]，與對照組比較，發現冠狀動脈鈣化降低，而獲得支持。單獨雌激素治療會增加子宮內膜癌之危險，但若合併黃體素，則罹患子宮內膜癌之風險微乎其微^[20]。

副作用：乳房脹痛、短時間噁心、輕微水腫、不正常陰道點狀出血，依據WHI大型雙盲臨床試驗結果，使用荷爾蒙療法超過5年其發生乳癌危險性會開始升高，對於較高齡之停經婦女(>65歲以上)心血管疾病之風險亦會增加^[4]。

● 第二項 選擇性組織動情素活性調節劑 (Tibolone)

作用機轉：選擇性組織動情素活性調節劑是一合成類固醇荷爾蒙，它本身的作用與選擇性雌激素受體調節劑(SERM)不同，選擇性雌激素受體調節劑在不同組織其荷爾蒙受體受調節產生作用。選擇性組織動情素活性調節劑(Tibolone)其作用是在經過肝臟與腸道代謝後，在不同酵素作用下產生之代謝產物在不同組織產生具雌激素類似體、雌激素拮抗劑與黃體素之作用。在骨頭、中樞神經系統及陰道具雌激素作用，在乳房及子宮內膜因雌激素作用被抑制及類黃體素的作用而無雌激素刺激作用。Tibolone 經過代謝可以產生3α-hydroxy tibolone及3β-hydroxy tiholone以及△4-isomer^[21]。前兩者具雌激素效果，後者則具黃體素及雄性激素作用。

臨床骨效益：Tibolone因具有雌激素的效應，對於骨密度有促進增加的效果，因此可以應用於預防骨質疏鬆症。在一大型雙盲的臨床試驗分析Tibolone可於停經後婦女骨質疏鬆症預防的效果分析，以每天2.5mg Tibolone治療一年後，脊椎骨密度增加2.6%，在髖關節骨密度亦呈現相同效果。同時與其他骨質疏鬆症預防藥物諸如：

雙磷鹽酸及選擇性雌激素受體調節劑效果亦相當^[22]。對於先前已發生過骨折的停經後婦女，以每天2.5mgTibolone治療對於脊椎與股骨頸分別可以增加6.9%與4.5%骨密度^[23]。在一長達10年的前瞻性研究，每天2.5mgTibolone對於脊椎及股骨頸密度可以增加4.5%及3.7%。在最近另一大型隨機雙盲試驗，針對年齡較大之停經後婦女(平均年齡68歲)研究分析減少脊椎椎體股沈積率，以每天2.5mgTibolone治療長達三年之成效，在脊椎椎體骨折可以減少45%，在非椎體骨折可以減少26%。不過在三年後發生心血管疾病機會會倍增^[24]。

臨床非骨效益：Tibolone由於具有雌激素及黃體素的作用，因此可以用來改善因停經而缺乏雌激素之更年期症狀，諸如：熱潮紅、盜汗等不適，由於Tibolone在子宮內膜及乳房沒有雌激素刺激作用，因此Tibolone較雌激素黃體素荷爾蒙療法有較低之子宮出血機會^[25]，使用Tibolone對於乳房密度的增加亦較傳統雌激素併用黃體素荷爾蒙補充療法亦來的緩和^[26]，針對平均年齡68歲較大年齡婦女以每天Tibolone 1.25mg治療3年，侵襲性乳癌及大腸癌的風險可以分別減少68%及69%^[24]，但亦有意義地增加中風的風險^[24]。

副作用：由於Tibolone對於子宮內膜及乳房無雌激素刺激作用，故雌激素及黃體素荷爾蒙補充療法較常見之出血、乳房脹痛及頭痛比例較低^[27]，其它包含頭昏、皮膚搔癢、輕度噁心感及體重微幅增加。

● 第三項 選擇性雌激素接受器調節劑 (SERM)

作用機轉：選擇性雌激素調節劑是一非雌激素的藥物，但卻可和細胞內的雌激素調節劑結合，而產生類雌激素或抗類雌激素的效果；大多數的選擇性雌激素調節劑之所以能在不同組織產生類雌激素或抗類雌激素的效果，可以由三個交互作用機轉來解釋^[28]：(1) 不同層次雌激素調節劑α和β的表現，(2) 在配合基 (ligand) 結合時，形成不同層次的雌激素調節劑組合，(3) 對共同調節蛋白質 (coregulator protein: coactivators or corepressors) 的雌激素調節劑，形成不同層次的表現與結合。Raloxifene是目前美國食品藥物管理局 (FDA) 唯一核准於預防及治療骨質疏鬆症之藥物；每天使用一顆 (60毫克)，可與飲食、維他命D和鈣片同時服用；Raloxifene對骨頭和脂肪代謝有如同雌激素的效果，對乳房和子宮有抗雌激素的效果。目前亦有其他選擇性雌激素調節劑之研發，如：ospemifene、lasofoxifene、bazedoxifene和arzoxifene，在動物實驗都證實對骨質疏鬆症有效，且已完成臨床第三級人體試驗，只是尚未獲得美國食品藥物管理局核准。

臨床骨效益：Raloxifene可增加停經後婦女之骨密度，因此可預防骨質疏鬆症^[29]。一大型隨機對照臨床試驗一分析Raloxifene多樣結果 (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation, MORE) ^[30]，檢驗Raloxifene在有骨質疏鬆症的停經後婦女之抗骨折作用；Raloxifene對有骨質疏鬆症造成之脊椎骨折的停經後婦女，有意義地減少發生新的脊椎骨折 (減少30%)，對有骨質疏鬆症但無脊椎骨折的停經後婦女，亦可減少50%脊椎骨折的發生，但對非脊椎骨折並無有意義之減少。與對照組比較，Raloxifene可增加腰椎和股骨頸之骨密度。在4年的MORE臨床試驗^[31] 仍保有Raloxifene有意義地減少發生新的脊椎骨折之效益。

臨床非骨效益：在4年的MORE臨床試驗^[32]，Raloxifene有意義地減少(84%)雌激素接受器陽性之侵犯性乳癌發生；在延續MORE臨床試驗對乳癌發生之研究—CORE臨床試驗(Continuing Outcome Relevant to Evistat trial) ^[33]，在8年的追蹤，Raloxifene持續有意義地減少 (4年：66%，8年：76%) 雌激素接受器陽性之侵犯性乳癌發生。

在4年的MORE臨床試驗^[34]，Raloxifene有意義地減少總膽固醇和低密度膽固醇，雖然對心臟血管疾病發生無顯著影響，但在有心臟血管疾病或高風險之患者，卻有意義地減少發生心臟血管事件。

副作用：與對照組比較，Raloxifene增加發生熱潮紅和腳抽筋之情形^[31,35]；增加靜脈栓塞是一較嚴重的副作用，與對照組 (1.7/1000人) 比較，每一千人使用Raloxifene發生靜脈栓塞為3.5，而主要發生在使用的首2年，其後發生靜脈栓塞之機會與對照組並無差別^[32,36]。

安全性：有關心肌梗塞、中風、子宮瘻、子宮內膜增殖、卵巢癌、或停經後出血，Raloxifene與對照組比較並無差異^[33]。

參考文獻

1. World Health Organization (2007) Assessment of osteoporosis at the primary health care level: summary report of a WHO Scientific Group (1++)
2. Reid IR (2008) Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol* 19:473-478 (1++)
3. Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC, Ettinger B (2001) Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 86(5):5700-5705 (1++)
4. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators (2003) Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 290:1729-1738 (1++)
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333 (1++)
6. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's HealthInitiative Steering Committee (2004) Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291:1701-1712 (1++)
7. Bush TL, Wells HB, James MK, Barrett-Connor E, Marcus R, Greendale G, Hunsberger S, McGowan J (1996) Effects of hormone therapy on bone mineral densityresults from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 276:1389-1396 (1++)
8. Yates J, Barrett-Connor E, Barlas S, Chen YT, Miller PD, Siris ES (2004) Rapid loss of hip fracture protection after estrogen cessation: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *Obstet Gynecol* 103:440-446 (2++)
9. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH (2002) Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 287:2668-2676 (2++)
10. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M (2003) Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:1042-1028 (2++)
11. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D (2004) Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 104:443-451 (2++)

12. Torgerson DL, Bell-Syer SE (2001) Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 285:2891-2897 (1++)
13. Grady D, Cummings SR (2001) Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: how good is the evidence? *JAMA* 285:2909-2911 (1++)
14. Delmas PD (2002) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 359:2018 (1++)
15. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW (2008) Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 11:108-123 (1++)
16. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V (2004) Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD002978. Review (1++)
17. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R (2006) Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 18:CD001500. Review (1++)
18. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH (1991) Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 325: 756-562 (1++)
19. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators (2007) WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 356: 2591-602 (2++)
20. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallagher C, Grodstein F, Heiman JR, Henderson VW, Hodis HN, Karas RH, Lobo RA, Manson JE, Reid RL, Schmidt PJ, Stuenkel CA; North American Menopause Society. (2008) Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 15:584-603 (1++)
21. Kloosterboer HJ (2001) Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 76:231-238 (4)
22. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M (2001) Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4717-4726 (1++)
23. Studd J, Arnal I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N (1998) A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 92:574-579 (1++)
24. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators (2008) LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 359:697-708 (1++)
25. Huber J, Palacios S, Berglund L, Hänggi W, Sathanandan SM, Christau S, Helmond F (2002) Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on bleeding rates, quality of life and tolerability in postmenopausal women. *BJOG* 109:886-893 (2++)
26. Eden J (2005) The need for tissue selective menopausal agents. *Gynecol Endocrinol* 21:22-27 (4)
27. Bianco V, Murina F, Roberti P, Valente I (2006) Tibolone in the treatment of menopause: compliance, efficacy and safety in a ten year experience. *Minerva Ginecol* 58:335-344 (4)

28. Riggs L, Hartmann LC. (2003) Selective Estrogen-Receptor Modulators-Mechanisms of Action and Application to Clinical Practice. *N Engl J Med* 348:618-629 (4)
29. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641-1647 (2+)
30. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999) Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA* 282:637-645 (1++)
31. Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators (2002) Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3609-3617 (1++)
32. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M, Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG (2001) Continued Breast Cancer Risk Reduction in Postmenopausal Women Treated with Raloxifene: 4- year Results from the MORE Trial. *Breast Cancer Res Treat* 65:125-134 (1++)
33. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, Powles TJ, Mershon J, Disch D, Secrest RJ, Cummings SR; CORE Investigators (2004) Invasive breast cancer risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene for 8 years: Results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista trial. *J Natl Cancer Inst* 96:1751-1761 (1++)
34. Barrett-Connor E, Grady D, Sasheygi A, Anderson PW, Cox DA, Hoszowski K, Rautaharju P, Harper KD; MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) (2002) Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. The MORE investigators. *JAMA* 287:847-857 (1++)
35. Cohen FJ, Lu Y (2000) Characterization of hot flashes reported by healthy postmenopausal women receiving raloxifene or placebo during osteoporosis prevention trials. *Maturitas* 34:65-73 (2++)
36. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, Cummings S; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators (2004) Safety and Adverse Effects Associated with Raloxifene: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *Obstet Gynecol* 104:837-844 (1++)
37. 中央健康保險局-藥物給付規定 2010 ,
http://www.nhi.gov.tw/webdata/webdata.asp?menu=3&menu_id=58&webdata_id=2919&WD_ID=534, Bureau of National Health Insurance. Accessed 1 Dec 2010.(2++)

■ 第五節 副甲狀腺素(Parathyroid hormone)

作者：黃兆山、陳榮福

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
本國與亞洲相關研究			
A	本國嚴重骨質疏鬆女性患者，使用副甲狀腺素，可有效增加腰椎骨密度	1++	1
A	亞洲嚴重骨質疏鬆女性患者，使用副甲狀腺素，可有效增加腰椎、股骨骨密度	1++	2.3
A	本國和亞洲嚴重骨質疏鬆女性患者，使用副甲狀腺素，可增加骨生成代謝指標	1++	1-3
國外相關研究			
A	女性及男性骨質疏鬆患者，使用副甲狀腺素，可有效增加腰椎、股骨骨密度	1++ 1+	4-8 12
A	女性骨質疏鬆患者，使用副甲狀腺素，可有效降低脊椎骨、非脊椎骨的骨折風險	1++ 1+	4.7.8 12
A	骨質疏鬆患者，使用副甲狀腺素，可增加骨生成代謝指標	1++	4-8.12
A	使用副甲狀腺素，可改善骨質疏鬆相關骨折之疼痛及骨折後之生活品質	1++	9-11
A	類固醇引起的骨質疏鬆症，使用副甲狀腺素，可增加腰椎、股骨骨密度	1+	13.14
A	副甲狀腺素併用其它骨質疏鬆症藥物，不具加成療效	1++	15.16
A	使用副甲狀腺素後，應接續其它骨質疏鬆症藥物治療	1++	17-20

一、簡介：

副甲狀腺素Parathyroid hormone 在人體的作用是調節鈣質平衡，促進骨代謝，增加腎臟對鈣的再吸收，並促進小腸對鈣的吸收。副甲狀腺素對骨骼的作用，在於持續或間歇性作用模式。臨床上持續副甲狀腺素增加的情形，常見於副甲狀腺功能亢進患者，會導致破骨細胞活力增加，加速骨質疏鬆。但間歇性每天給藥一次時，卻是造骨作用高於破骨作用，使骨生成代謝指標上升，刺激小樑骨與皮質骨形成新骨，改善骨骼顯微結構、骨量及骨骼強度，因而降低骨折風險。

二、藥品：

- 副甲狀腺素1-34; Teriparatide (Forteo®, 骨穩®)，每日注射，一次20 μg

Teriparatide是利用基因工程合成的人體副甲狀腺荷爾蒙，N端的34個胺基酸[rhPTH(1-34)]，間歇性使用副甲狀腺素，有增進造骨細胞活化，促進骨質新生的作用。

用。美國與歐洲各國核准用於治療更年期婦女及男性骨質疏鬆症，我國衛生署於93年6月核准用於骨質疏鬆症，Teriparatide每日皮下注射大腿或腹壁等位，每次20微克；生體可用率為95%，血漿半衰期約為1小時，皮下注射後約30分鐘後可達血中最高濃度，三小時內會減少至無法定量的濃度。

有關台灣與亞洲人療效之研究，teriparatide在台灣嚴重骨質疏鬆女性患者，使用六個月，可增加骨生成代謝指標、平均有效增加腰椎骨密度4.5%^[1]，亞洲嚴重骨質疏鬆女性患者，使用六個月可增加腰椎骨密度5%^[2]、日本骨質疏鬆患者使用teriparatide12個月可增加腰椎骨密度10%及股骨骨密度2.7%；24個月可增加腰椎骨密度14%及股骨骨密度3.7%^[3]。國外在Fracture Prevention Trial對嚴重骨質疏鬆女性患者研究使用teriparatide19個月與對照組相較，可有效降低65%的脊椎骨折風險、降低53%的非脊椎骨折機率；增加腰椎骨密度9%；股骨頸骨密度3%、增加骨生成代謝指標^[4]。對於男性骨質疏鬆患者，使用teriparatide11個月後，可有效增加腰椎骨密度9.5%及股骨骨密度1.5%、增加骨生成代謝指標^[5-8]。另外Teriparatide的治療可減緩病人因骨質疏鬆骨折引起之疼痛，對病人骨折後之生活品質有所改善^[9-11]。

2. 副甲狀腺素1-84; Parathyroid hormone1-84 (Preotact®; PREOS®)，每日注射，一次100 μg

Parathyroid hormone1-84，在國外Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone (TOP) 研究，對骨質疏鬆女性患者19個月的研究，使用Parathyroid hormone1-84與對照組相較，可有效增加腰椎骨密度6.9%；股骨頸骨密度2.5%^[12]，對曾發生脊椎骨折者可有效降低53%的脊椎骨折風險，對未曾脊椎骨折者可有效降低68%的脊椎骨折風險^[12]。歐洲核准用於治療更年期婦女及男性骨質疏鬆症，目前本國並無引進此藥品。

三、特殊族群：

類固醇引起的骨質疏鬆症，使用副甲狀腺素，可增加腰椎、股骨骨密度，可有效降低脊椎骨折風險。^[13,14]

四、藥物不良反應：

不良反應包括高血鈣、高尿鈣、噁心、頭痛、腿部痙攣與姿態性低血壓，通常為短暫性、輕微的不良反應^[4-6,12,13]。在動物實驗中，高劑量長期使用teriparatide會增

加骨肉瘤(osteosarcoma)產生機會，因此不可用於轉移性骨腫瘤或有惡性骨腫瘤病史的病患；此外柏哲氏症(Paget's disease)或患有代謝性骨骼疾病患者亦不建議使用。

五、建議治療時間與藥物併用：

治療方面，副甲狀腺素使用建議期限不超過24個月。

副甲狀腺素併用抑制骨質流失藥物，目前無證據證明具加成作用及降低骨折機率^[15-16]，且應考慮費用與副作用，所以不建議併用治療。

對曾使用雙磷酸鹽藥物的骨質疏鬆病患，接續使用副甲狀腺素，會輕微影響骨密度增加^[17-18]。

Teriparatide的治療後停止藥物使用，骨密度會減低，應接續其它骨質疏鬆症藥物治療^[19-20]。

參考文獻

1. Hwang JS, Tu ST, Yang TS, Chen JF, Wang CJ, Tsai KS (2006) Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis. *Osteoporosis International* 17:373-378 (1++)
2. Kung AW, Pasion EG, Sofiyan M, Lau EM, Tay BK, Lam KS, Wilawan K, Ongphiphadhanakul B, Thiebaud D (2006) A comparison of teriparatide and calcitonin therapy in postmenopausal Asian women with osteoporosis: a 6-month study. *Current Medical Research & Opinion* 22:929-937 (1++)
3. Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T (2010) Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-Month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone*; In Press, Corrected Proof. *Bone* 47:493-502 (1++)
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 344:1434-1441 (1++)
5. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9-17 (1++)
6. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP (2000) Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3069-3076 (1++)

7. Hodzman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, Kendler DL, McClung MR, Miller PD, Olszynski WP, Orwoll E, Yuen CK (2005) Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. [Review] [106 refs]. *Endocrine Reviews* 26: 688-703 (1++)
8. Tashjian AH, Jr., Gagel RF (2006) Teriparatide [human PTH(1-34)]: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. [Review] [69 refs]. *Journal of Bone & Mineral Research* 21:354-365 (1++)
9. Langdahl BL, Rajzbaum G, Jakob F, Karras D, Ljunggren O, Lems WF, Fahrleitner-Pammer A, Walsh JB, Barker C, Kutahov A, Marin F (2009) Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcified Tissue International* 85: 484-493 (1++)
10. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH (2006) Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. [Review] [39 refs]. *Osteoporosis International* 17: 273-280 (1++)
11. Oglesby AK, Minshall ME, Shen W, Xie S, Silverman SL (2003) The impact of incident vertebral and non-vertebral fragility fractures on health-related quality of life in established postmenopausal osteoporosis: results from the teriparatide randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal women. *Journal of Rheumatology* 30:1579-1583 (1++)
12. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group (2007) 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* 146:326 (1+)
13. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357:2028 (1+)
14. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR (2009) Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, doubleblind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 60:3346 (1+)
15. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators (2003) The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1207 (1++)
16. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM (2003) The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 349:1216(1++)
17. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, Audran M, Barker C, Anastasilakis AD, Fraser WD, Nickelsen T; EUROFORS Investigators (2008) Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 23:1591 (1++)
18. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, Audran M, Boonen S, Brixen K, Gomes JM, Obermayer-Pietsch B, Avramidis A, Sigurdsson G, Glüer CC (2009) Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 24:726 (1++)
19. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA, Rosen CJ; PaTH Study Investigators (2005) One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 353:555 (1++)
20. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, Hanley DA, Hodzman AB, Kendler DL, Rosen CJ (2000) Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2129-2134 (1++)

■第六節 鋯(Strontium ranelate)

作者：黃兆山、陳榮福

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
本國與亞洲相關研究			
A	本國與亞洲骨質疏鬆女性病患，使用Strontium ranelate，可有效增加腰椎及股骨骨密度	1++	1,2
A	本國骨質疏鬆女性病患，使用Strontium ranelate，可增加骨質生成代謝指標	1++	1
國外相關研究			
A	女性及男性骨質疏鬆病患，使用Strontium ranelate，可有效增加腰椎、股骨骨密度	1++ 1+	3-5,7,8 6
A	女性骨質疏鬆病患，使用Strontium ranelate，可有效降低脊椎骨、股骨骨折風險	1++	3-5
A	女性骨質疏鬆病患，使用Strontium ranelate，可增加骨質生成代謝指標及減低骨質流失代謝指標	1++	3-5, 7,8

一、簡介：

鋯(Strontium, Sr)，是化學週期表上與鈣屬同一族的元素，其作用與鈣類似，對於骨骼及牙齒的親和力最強。單純Strontium其生體可用率很低(約1-3%)，與有機酸(Ranelic acid)結合，能提高生體可用率至27%。Strontium ranelate是同時具有抑制骨質流失及增加骨質生成的藥物。Strontium ranelate能夠增加骨質生成的原因，主要是刺激鈣離子感受器(Calcium sensing receptor; CaSR)，活化前驅造骨細胞(Pre-osteoblast)生成更多的造骨細胞來增加骨質生成。另外在抑制骨質流失的部分，主要是Strontium ranelate能增加蝕骨細胞抑制分子(Osteoprotegerin ; OPG)的生成來阻止細胞核kB受體活化因子(Receptor Activator of NF-kB ; RANK)和細胞核kB受體活化因子配體(RANK Ligand ; RANKL)結合，進而抑制破骨細胞的生成及其活性。因此Strontium ranelate不但能抑制骨質流失，而且能同時增加骨質的生成。

二、藥品：

鋯(Strontium ranelate, Protos®, 捷骨挺疏)，每日一次，一包2g。

每日一次，每次服用一包2g，加水成懸液劑後口服使用。使用Strontium ranelate必須與鈣、制酸劑、tetracycline、quinolone等抗生素或食物間隔2小時

以上，以避免影響吸收。口服2克的Strontium ranelate後3~5小時達血中最高濃度，14天後可達穩定狀態，半衰期約為60小時，生體可用率是27%，但若同時服用鈣，則影響生體可用率減低約60~70%。歐洲各國核准用於治療更年期婦女及男性骨質疏鬆症，我國衛生署亦核准用於骨鬆患者。

有關台灣療效相關之研究，Strontium ranelate對台灣骨質疏鬆女性患者，使用12個月，平均可增加腰椎骨密度5.9%、股骨骨密度2.7%及增加骨質生成代謝指標^[11]，亞洲骨質疏鬆女性患者使用12個月可增加腰椎骨密度4.7%及股骨骨密度3.2%^[12]。國外部份SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) 及TROPOS (Treatment of Peripheral Osteoporosis Study)兩個大型的臨床研究，使用Strontium ranelate3年與對照組相較，可有效降低脊椎骨折41%，降低股骨骨折36%；能減低骨代謝指標s-CTX，同時能增加骨生成代謝指標Bs-ALP^[3-5]，骨密度的改善方面，從SOTI及TROPOS 可看到，接受Strontium ranelate治療的病患經3年後其骨密度增加14%。對男性骨質疏鬆患者可增加腰椎骨密度5.8%、股骨骨密度3.5%^[6]。

三、藥物不良反應：

在副作用方面與對照組相當，但在初期服用Strontium ranelate，有輕微且短暫發生腹瀉、噁心、頭痛、皮膚炎的不良反應。應避免使用於苯丙酮尿症者、靜脈血栓性栓塞 (Venous Thromboembolism, VTE) 之高危險群病人。相當罕見嚴重不良反應之嗜伊性紅血球增多性藥疹者需停藥。

四、建議治療時間：

對藥物需治療多久時間，目前無一致性結論，現今證據有8年追蹤觀察骨密度與安全的研究報告，可降低骨流失和增加骨密度。

參考文獻

1. Hwang JS, Chen JF, Yang TS, Wu DJ, Tsai KS, Ho C, Wu CH, Su SL, Wang CJ, Tu ST (2008) The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis.[Erratum appears in Calcif Tissue Int. 2009 Apr;84(4):334]. *Calcified Tissue International* 83:308-314 (1++)
2. Liu JM, Wai-Chee Kung A, Pheng CS, Zhu HM, Zhang ZL, Wu YY, Xu L, Meng XW, Huang ML, Chung LP, Hussain NH, Sufian SS, Chen JL (2009) Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 45:460-465 (1++)
3. Burlet N, Reginster JY (2006) Strontium ranelate: the first dual acting treatment for postmenopausal osteoporosis. [Review] [21 refs]. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 443:55-60 (1++)
4. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY (2004) The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis.[See comment]. *New England Journal of Medicine* 350:459-468 (1++)
5. Reginster JY, Seeman E, De Verneuil MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ (2005) Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90:2816-2822 (1++)
6. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P (2010) Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittel-Forschung* 60: 267-272 (1+)
7. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C (2001) Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. [Review] [86 refs]. *Calcified Tissue International* 69:121-129 (1++)
8. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Verneuil MC, Roces A, Reginster JY (2002) Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis—a 2-year randomized placebo controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87:2060-2066 (1++)

■ 第七節 抑鈣激素(Calcitonin)

作者：于振東

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
國外相關研究			
A	停經後骨質疏鬆症病患，使用calcitonin，可有效增加骨密度	1++	1,9
A	停經後骨質疏鬆症病患，使用calcitonin，可有效降低脊椎骨骨折風險	1++	1,9
A	停經後骨質疏鬆症病患，使用calcitonin，可有效減低骨代謝指標	1++	9
A	使用calcitonin，可直接作用於中樞神經而達到止痛的作用，可改善骨質疏鬆相關骨折之疼痛及骨折後之生活品質	1++	1,7-9, 13-14, 25-27
A	使用calcitonin，對於小樑骨的微結構有顯著的改善，顯著增加小樑骨體積、增加小樑骨數目同時減少小樑骨空隙	1++	1,2
A	對於男性先天性骨鬆症也顯著改善腰椎骨密度及骨痛	1++	1,10-11
A	類固醇引起的骨質疏鬆症，使用calcitonin，可增加腰椎骨密度	1++	31, 32

● 藥物治療

Calcitonin抑鈣激素。抑鈣激素是人體原先就具有的激素，主要功能是維持鈣質平衡，當血液中的鈣質濃度過高(即骨骼中的鈣質流失到血液中)，可能造成骨質疏鬆或更嚴重者造成高血鈣症狀(可能致死)。密鈣息(Miacalcic)[®]為鮭魚抑鈣激素，比人體本身的抑鈣激素強50倍，且容易被人體吸收，在治療骨質疏鬆症造成的骨折、疼痛時，具有療效與獨特的止痛效果，最重要的是，它的安全性良好且具長期使用經驗。目前有注射及鼻噴劑劑型，適應症為骨質疏鬆症、惡性疾病引起之高血鈣症及變形性骨炎(Paget's Disease)。未來的研究方向則包括口服劑型及骨關節炎(osteoarthritis) [1]。

作用機轉：抑鈣激素藉由與蝕骨細胞表面的抑鈣激素受體結合，可逆性地抑制破骨細胞的活性，降低骨吸收作用，增加骨密度，同時藉由改善小樑骨的微結構，降低骨鬆骨折風險。此外，藉由鮭魚抑鈣激素於中樞神經系統的作用，與中樞神經系統的抑鈣激素受體結合，而達到止痛的作用[1-8]。

臨床效益：密鈣息(Miacalcic)[®]鼻噴霧劑的效果證實於第一年且持續達5年，於統

計上顯著增加腰椎之骨密度(BMD)達1.0-2.0%。保持腰椎之骨密度。每日投予「密鈣息」鼻噴霧劑200 IU較單獨使用維他命D及鈣，於統計及臨牀上顯著降低發生新的脊椎骨折達36%。且其發生多重脊椎骨折的風險較安慰劑低35%。由於研究設計，雖然未達顯著差異，但仍可觀察到密鈣息對於髋部及非脊椎骨折預防的效果。對於男性先天性骨鬆症也顯著改善腰椎骨密度及骨痛^[9-13,31-32]。

使用鼻噴劑兩年對於小樑骨的微結構也有顯著的改善，相較於對照組顯著增加小樑骨體積、增加小樑骨數目同時減少小樑骨空隙^[2]。密鈣息可直接作用於中樞神經而達到止痛的作用，尤其是在急性脊椎骨折後的疼痛。不論是在疼痛的VAS score、止痛藥的併用以及脊椎骨折後的行動能力都可顯示出其止痛作用。在急性脊椎壓迫性骨折患者中，密鈣息相較於對照組顯著降低VAS第一週3.08，第四週4.03。針劑劑型在惡性骨轉移或複合性區域疼痛症候群(CRPS)也顯現其止痛作用^[14-27]。

副作用：抑鈣激素上市已超過20年，其累積的經驗顯現出密鈣息具有優異的安全性，副作用通常很輕微，而且這是和劑量的多寡及初次使用有關。針劑注射治療初期可能會有短暫的臉部潮紅、噁心及嘔吐等現象，這些副作用，只要注射方式改為皮下或降低劑量或延長使用間隔，或改為鼻噴劑，並於夜間給藥，便可減輕。鼻噴劑可能會有暫時性的局部副作用如鼻部不適、鼻充血、打噴嚏等。由於鮭魚抑鈣素為多肽，若病人懷疑會對此成份過敏，在開始給藥前應作皮膚試驗^[1, 28-30]。

參考文獻

- Chesnut CH 3rd, Azria M, Silverman SL, Olson M, Mindeholm L (2008) Salmon calcitonin: a review of current and future therapeutic indications. *Osteoporos Int* 19:479-491 (1++)
- Chesnut CH 3rd, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L (2005) Effects of Salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: Results From the QUEST study. *J Bone Miner Res* 20:1548-1561 (1++)
- Sexton PM (1992) Central nervous system binding sites for calcitonin and calcitonin gene-related peptide. *Mol Neurobiol* 5:251-273 (1++)
- Fischer JA, Tobler PH, Kaufmann M, Born W, Henke H, Cooper PE, Sagar SM, Martin JB (1981) Calcitonin: regional distribution of the hormone and its binding sites in the human brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci* 78:7801-7805 (1++)

5. Laurian L, Oberman Z, Graff E, Gilard S, Hoerer E, Simantov R (1986) Calcitonin-induced increase in ACTH, β -endorphin and cortisol secretion. *Hormone Metab Res* 18:268-271 (1++)
6. Colado M, Ormazabal M, Goicoechea C, Lopez F, Alfaro M, Martin M (1994) Involvement of central serotonergic pathways in analgesia elicited by salmon calcitonin in the mouse. *Eur J Pharmacol* 252:291-297 (1++)
7. Clementi G, Prato A, Conforto G, Scapagnini U (1984) Role of serotonin in the analgesic activity of calcitonin. *Eur J Pharmacol* 98:449-451 (1++)
8. Silverman SL, Azria M (2002) The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 13:858-86 (1++)
9. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Marićic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D (2000) A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 109:267-276 (1++)
10. Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E (2002) A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers. *J Bone Miner Res* 17:521-527 (1++)
11. Toth E, Csupor E, Meszaros S, Ferencz V, Nemeth L, McCloskey EV, Horvath C (2005) The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures-an open label study. *Bone* 36:47-51 (1++)
12. Pun KK, Chan LW (1989) Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 11:205-209 (1++)
13. Lyritis GP, Paspati I, Karachalias T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG (1997) Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo controlled clinical study. *Acta Orthop Scand Suppl* 275:112-114 (1++)
14. Lyritis GP, Tsakalakos N, Magiasis B, Karachalias T, Yiatzides, Tsekoura M (1991) Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: A double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 49:369-372 (1++)
15. Gennari C, Chierichetti SM, Piolini M, Vibelli C, Agnusdei D, Civitelli R, Gonelli S (1985) Analgesic activity of salmon and human calcitonin against cancer pain: a double-blind, placebocontrolled clinical study. *Curr Ther Res* 38:298-308 (1++)
16. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK (2004) Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 9:571-591 (1++)
17. Perez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, de Lange JJ (2001) Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type 1): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage* 21:511-526 (1++)
18. Grunstein HS, Clifton-Bligh P, Posen S (1981) Paget's disease of bone: experiences with 100 patients treated with salmon calcitonin. *Med J Aus* 2:2782-80 (1++)

19. Kuhlencordt F, Ringe JD, Kruse HP (1981) Behandlung der Osteodystrophia deformans Paget mit Lachs-Calcitonin. *Dtsch Med Wochenschr* 106:1620-1623 (1++)
20. Peichl P, Marteau R, Griesmacher A, Kumpan W, Schedl R, Prosquil E, Fasol P, Broll H (2005) Salmon calcitonin nasal spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty. *J Bone Miner Metab* 23:243-252 (1++)
21. Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, Suominen H, Avikainen V, Sulkava R (2002) Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 71:478-484 (1++)
22. Combe B, Cohen C, Aubin F (1997) Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 61:10-15 (1++)
23. Maksymowych WP (1998) Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Can Fam Physician* 44:2160-2166 (1++)
24. Blau LA, Hoehns JD (2003) Analgesic efficacy of calcitonin for vertebral fracture pain. *Ann Pharmacother* 37:564-570 (1++)
25. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH (2005) Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis Int* 16:1281-1290 (1++)
26. Arinoviche R, Arriagada M, Jacobelli S, Massardo L, Rivero S, Aris H, Valenzuela M, Rojas C, Carvallo A, Gatica H et al (1987) [Calcitonin in acute pain due to vertebral fracture in osteoporosis. Cooperative study] *Rev Med Chil* 115:1039-1043 (1++)
27. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalias T, Roidis N, Kataxaki E, Papaioannou N, Kaloudis J, Galanos A (1999) Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 15:284-289 (1++)
28. Plosker GL, McTavish D (1991) Intranasal salcatonin (salmon calcitonin): a review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 8:378-400 (1++)
29. Clissold S, Fitton A, Chrisp P (1991) Intranasal salmon calcitonin. A review of its pharmacological properties and potential utility in metabolic bone disorders associated with aging. *Drugs Aging* 1:405-423 (1++)
30. Foti R, Martorana U, Broggini M (1995) Long-term tolerability of nasal spray formulation of salmon calcitonin. *Curr Ther Res* 56:429-435 (1++)
31. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells G. Calcitonin for the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. Cochrane database of systematic reviews 2000:CD001983 (1++)
32. Fraser LA, Adachi JD. Glucocorticoid-induced osteoporosis: treatment update and review. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease* 2009;1:71-85 (1++)

■ 第八節 細胞核kB受體活化因子配體抑制劑(RANKL Inhibitor)

作者：黃兆山、陳榮福

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
國外相關研究			
A	女性低骨密度及骨質疏鬆病患，使用RANKL Inhibitor，可有效增加腰椎、股骨、橈骨骨密度	1++	1-4
A	女性骨質疏鬆病患，使用RANKL Inhibitor，可有效降低脊椎骨、髖骨、非脊椎骨的骨折風險	1++	4
A	骨質疏鬆病患，使用RANKL Inhibitor，可有效減低骨代謝指標	1++	1-4
A	曾使用雙磷酸鹽藥物的骨質疏鬆病患，使用RANKL Inhibitor，仍可有效增加腰椎、股骨、橈骨骨密度	1++	5,6

一、簡介：

骨再塑的細胞分化過程，細胞核kB受體活化因子(Receptor Activator of NF-kB ; RANK)和細胞核kB受體活化因子配體 (RANK Ligand ; RANKL)結合，會活化與分化破骨細胞。蝕骨細胞抑制分子(Osteoprotegerin ; OPG)則抑制破骨細胞活性。RANKL Inhibitor，可針對RANKL產生作用，阻止RANKL活化來抑制破骨細胞活化，可降低骨骼流失和增加骨密度，使骨折風險降低。

二、藥品：

RANKL Inhibitor (Denosumab，Prolia[®]) 每6個月皮下注射，一次60mg。

Denosumab是一種人類單株抗體，一次皮下注射60mg，身體可用率為61%，會於10天後達最高血中濃度，半衰期為26天。美國與歐洲已核准用於治療更年期婦女骨質疏鬆症。

國外對低骨密度及骨質疏鬆女性病患相關研究，Denosumab治療24個月可增加腰椎骨密度6.5%、股骨骨密度3.4%、橈骨骨密度1.4%及全身骨密度2.4%，同時亦發現股骨結構的改善，和骨代謝指標(CTX, TRAP, P1NP)減少^[1-3]。在為期3年的研究FREEDOM trial，在骨質疏鬆症婦女，每六個月皮下注射Denosumab 60mg與對照組相比，可有效降低68%腰椎骨折，40%髖骨骨折，20%非脊椎骨骨折風險，腰椎、股骨骨密度與對照組相比可有效增加9.2%、6%，和骨代謝指標減少^[4]。在DECIDE

研究對停經後低骨密度的婦女，每六個月皮下注射 Denosumab 60mg，與每週服用Alendronate 70mg相比，其骨密度在一年後Denosumab比Alendronate於腰椎、股骨、橈骨多增加 1.1%、0.6%、0.6%^[5]。在 STAND 研究對曾使用雙磷酸鹽藥物停經後低骨密度的婦女，每六個月皮下注射Denosumab 60mg，與每週服用Alendronate 70mg相比，其骨密度在一年後Denosumab比Alendronate於腰椎、髖部多增加1.2%、0.9%^[6]。

三、藥物不良反應：

在臨床研究中Denosumab與對照組相比，副作用有感染、便秘、咽喉痛、紅疹、憩室炎，通常為輕微的不良反應^[1-4]。

四、建議治療時間與長期使用安全性：

針對藥物需治療多久時間，目前無一致性結論，現今證據有6年追蹤觀察骨密度與安全的研究報告，可降低骨流失和增加骨密度^[7,8]。

參考文獻

1. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San MJ (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2149-2157 (1++)
2. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA, Bone Loss Study Group (2007) Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 1832-1841 (1++)
3. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ, Bone Loss Study Group (2006) Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 354: 821-831 (1++)
4. Cummings SR, San MJ, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C, FREEDOM T (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. [Erratum appears in N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):1914]. *N Engl J Med* 361:756-765 (1++)

5. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San MJ, Bone HG (2009) Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 24:153-161 (1++)
6. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillestol M, Siddhanti S, Man HS, San MJ, Bone HG (2010) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res* 25:72-81 (1++)
7. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, McClung MR, Ding B, Austin M, Liu Y, San Martin J, for the AMG (2008) Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: A randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 43:222-229 (1++)
8. Miller PD, Bolognese M, Lewiecki EM, Weinstein RL, Ding B, Wagman RB, San Martin J, McClung M (2001) Six-Year Safety and Efficacy Data from Denosumab Phase 2 Extension Study. *J Clin Endocrinol Metab* 13:131-132 (1++)

■ 第九節 中藥 (Chinese Medicine)

作者：劉華昌

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	採用補腎中藥片治療停經期婦女骨質疏鬆症能使血清雌酮下降，雌二醇升高，骨密度增加。顯示有預防和治療骨質疏鬆的作用。	2-	1
C	補腎健骨方能改善臨床症狀，增加雌激素水準，提高骨密度，促進骨形成，對停經後婦女骨質疏鬆症病患具有較好的治療作用。	2-	2
C	中醫補腎壯骨佐以養血益氣之法，同時配合服用維生素D，結果治療前後的骨密度、雌二醇、睪酮、抗酒石酸鹽酸性磷酸酶各項指標間的差異非常顯著，該項治療對骨吸收的抑制和對骨形成有促進作用，能有效的防治骨質疏鬆症。	3	3
C	中醫以補腎方藥六味地黃丸和骨吸收抑制劑尼爾雌醇為主要的中西醫結合方法，對停經後婦女原發性骨疏鬆症患者進行治療。患者骨痛症狀和骨密度均有顯著改善。	3	4
C	補腎健脾活血湯方中淫羊藿、骨碎補溫腎壯骨、滋補肝腎；淮山藥、白術、黨參健脾益氣；當歸、元胡、赤芍、丹皮、川芎補血活血，舒筋通絡，祛瘀止痛；熟地、生地、山茱萸補肝腎、益精髓，諸藥協同共奏補腎益精、強筋壯骨、祛風祛濕、活血化瘀、行氣止痛之功。藥理研究表明，淫羊藿、骨碎補等有性激素樣作用。健脾中藥可以加強消化系統功能，有利於營養物質攝取和利用。補腎健脾活血湯可提高停經期婦女骨質疏鬆症病患骨密度，改善腰背疼痛和骨痛。	2-	5
C	強骨靈膠囊可明顯改善骨質疏鬆病患的臨床症狀，提高骨密度，達到治療骨質疏鬆的作用。安全性方面，所有觀察病例對心、肝、腎功能均無明顯不良影響。強骨靈膠囊在治療原發性骨質疏鬆症(腎元虧虛症)方面是有效和安全的。	2-	6
C	補腎益脾壯骨湯能增強骨密度，改善骨質疏鬆症的臨床症狀，且安全有效無副作用。	3	7
C	臨床研究證明：骨碎補總黃酮具有促進老年性骨質疏鬆症骨膠原的合成、提高骨轉換、增加骨形成、減緩骨吸收狀況等作用，進而提高老年骨質疏鬆的整體骨量，緩解腰背痛，提高股骨近端骨強度，預防髋部骨折。	2-	8
C	骨碎補水抽取物在臨床用藥劑量下，將對已罹患骨質疏鬆症受試者進行臨床試驗。針對受試者骨頭指標骨密度、血液中骨頭鹼性磷酸酵素和尿液中的deoxypyridinoline和N-telopeptide of type I collagen (NTx) 加以監測分析，發現骨碎補水抽取物，能夠促進病患骨密度增加以及減輕病患病徵。	2-	9

因中西醫基礎理論不同，對於骨質疏鬆的治療方式也有不同。以中醫立場來看西醫以荷爾蒙療法或維他命D3、鈣片等方式治療骨質疏鬆都只是治標的方式。中醫無「骨質疏鬆症」這個名詞，而是用「骨痺」、「骨痿」、「骨枯」、「骨縮」來代表「骨質疏鬆症」^[10]。中醫認為其發病機制是腎虛、脾虛與血瘀，故治療以補腎壯骨、益氣健脾為主，活血化瘀為輔^[11]。因此現今中醫認為採用中藥治療是為治本方式之一。但是，事實是真或非真？有待觀察及評估。

目前在中藥治療骨質疏鬆有分兩方面，單味藥方面，包括補骨脂、骨碎補、杜仲、續斷、淫羊藿、懷牛膝或桑寄生等單味藥^[10,12]。另一方面為傳統丸劑，包括腎陰虛選六味地黃丸、虎潛丸、補骨脂丸等^[10,12]，幫助鈣質吸收則選參仲四物湯、龜鹿二仙膠。其中較常用治療骨質疏鬆有淫羊藿、龜鹿二仙膠及骨碎補等^[10,12]。淫羊藿為小藥科及同屬其他植物的地上乾燥部份或全草，性溫，味甘，其功能為補肝腎堅筋骨，常使用部份為根莖。在歷年研究顯示淫羊藿的總黃酮可以有效減少骨質流失，並增加骨形成作用^[13,14]。在體外實驗證實淫羊藿萃取液中總黃酮物質，可以促進骨母細胞增生及分化，並可以增加骨母細胞生成OPG mRNA，以減少RANKL mRNA的表現^[15]，但是，在臨床上使用的結果是否有如實驗室所預期，需要大規模，多中心，雙盲隨機進行臨床實驗，方克其功。龜鹿二仙膠由龜板、鹿角、人參、枸杞所組成，是治筋骨痿軟，功能強筋健骨的常用藥方。骨碎補為民眾日常使用之民間草藥之一，為水龍骨科植物槲蕨Drynaria fortunei (Kunze) J. Sm.的乾燥根莖，常用來治療腎虛腰痛、跌撲閃挫、筋骨折傷等骨、傷科相關疾病，其主要成份為骨碎補酸、骨碎補雙氧黃酮柑、釉皮柑，可用於治療骨折、腎虛耳鳴及泄瀉等^[10,12]。同時實驗證實骨碎補有促進骨合成過程中醣蛋白含量增加之情形。骨碎補水萃物能使造骨細胞有抗氧化的效果^[16]，且在有對照控制的人體實驗中，發現其有促進骨密度增加之現象^[9]。然而，這只是非常初淺的研究，尚需許多賢達參與。

結論：因古時候醫學尚不發達，對人體生理的認識尚淺，所以中醫對骨鬆症發生的基礎理論自然不同於西方醫學。即使西方醫學對骨鬆症的發生機轉可說是清楚，但是治療方面，到目前為止，除使用副甲狀腺素之外，幾乎只限於抑制破骨細胞。中藥方面未開發的領域尚多，也許在骨鬆症的治療方面可加緊研究，迎頭趕上。

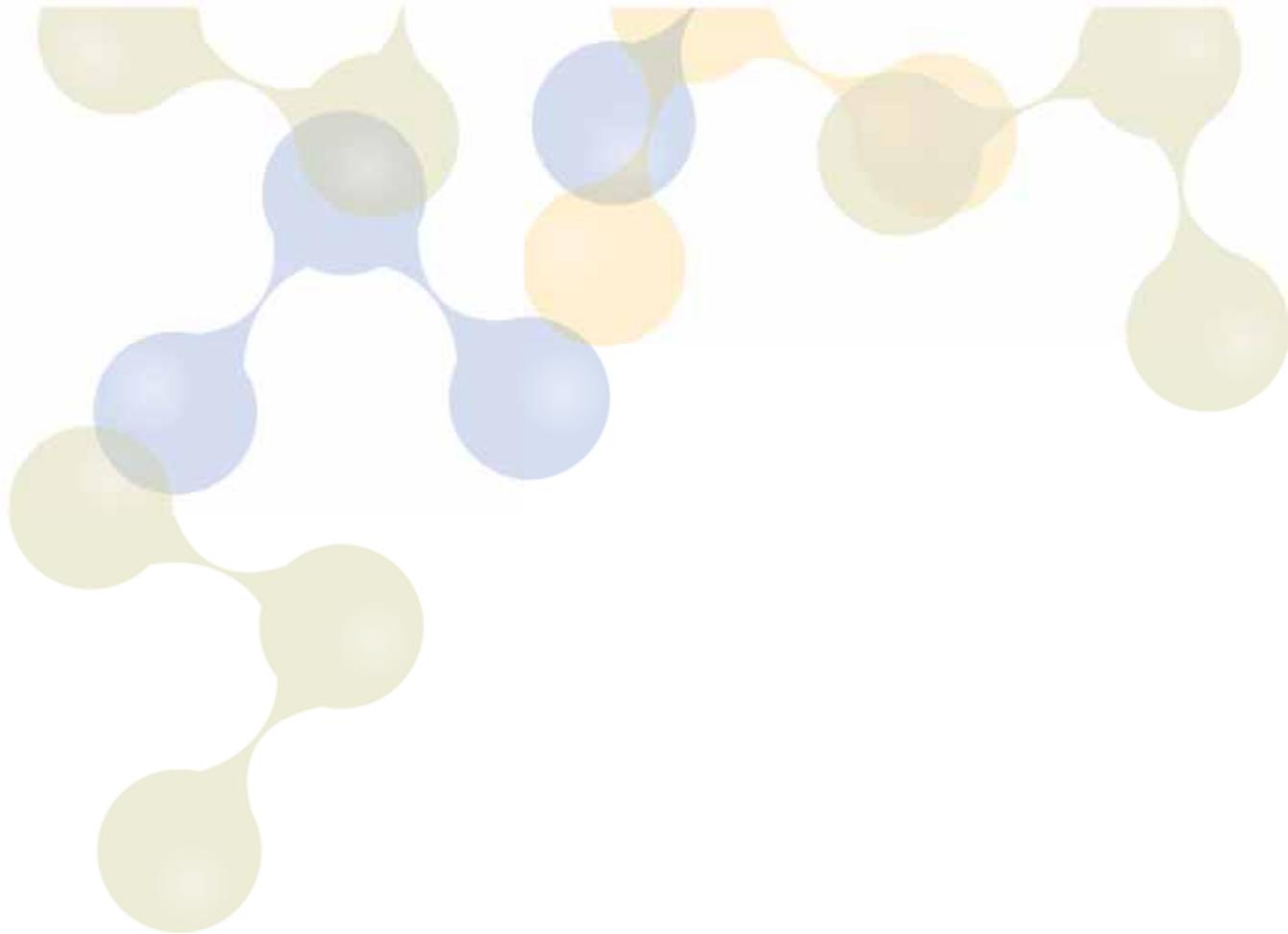
▼ 表7-1 常用藥物與其成分

藥方	出處	成分
六味地黃丸	衛生寶鑑 ^[17]	熟地黃，八兩 牡丹皮 白茯苓 漢瀉，各三兩 山茱萸 山藥，各四兩。上為細末，煉蜜丸，梧子大，空心溫酒服五十丸，加五味子、肉桂、熟附子，各一兩，名腎氣丸。
虎潛丸	丹溪心法 ^[18]	黃柏 龜板 知母 熟地黃 陳皮 白芍 鎮陽 虎骨 幹薑
虎潛丸	類證治裁 ^[19]	黃柏 龜板 知母 熟地黃 陳皮 白芍 鎮陽 虎骨 幹薑 當歸 牛膝
龜鹿二仙膠	醫方集解 ^[20]	鹿角，十斤 龜板，五斤 枸杞，二斤 人參，一斤
補骨脂丸	證治準繩 ^[21]	補骨脂，二兩，酒浸一宿，用麩為末入。杏仁，湯泡去皮尖，研桃仁，炮去皮尖，研，各一兩。 上和勻，以浸藥酒，煮麵糊和丸如梧桐子大，每服五十丸，空心鹽湯或鹽酒下。

參考文獻

1. 邊豔芳、惠立升：絕經後骨質疏鬆症中醫理論及實驗和臨床研究。中醫正骨 2000；5(12)：49。(2-)
2. 潘愛珍、李建軍、易偉民：補腎壯骨方治療絕經後骨質疏鬆症的臨床研究。中華現代中西醫雜誌 2009；，6(7)：22-23。(2-)
3. 石建華、宮亞玲：中西醫結合治療絕經後骨質疏鬆症51例。河南預防醫學雜誌 2001；5：312-312。(3)
4. 陳玉蘭、牛占和、牛占山：中西醫結合治療絕經後婦女原發性骨質疏鬆症98例。中國骨質疏鬆症雜誌 1999；2(5)：4-45。(3)
5. 劉維加、麥敏軍、劉永坤、高根平：補腎健脾活血湯治療絕經後骨質疏鬆症療效觀察。浙江中醫結合雜誌 2009；19(9)：558-559。(2-)
6. 李曉春、趙長華、閻輝：骨痿靈治療中老年骨質疏鬆的臨床治療。長春中醫學院學報 2005；21(4)：10。(2-)
7. 焦秀蓉、楊月華：補腎益脾壯骨湯治療絕經後骨質疏鬆症30例。寧夏醫學雜誌 2009；31(11)：1046-1047。(3)
8. 眇承志：骨碎補總黃酮對老年性骨質疏鬆症成骨作用影響的臨床與實驗研究。福建中醫學院博士論文 2008。(2-)
9. 劉華昌、陳瑞明：傳統中藥材骨碎補臨床療效之研究。行政院衛生署九十二年度中醫藥委員會研究計畫報告 2003。(2-)
10. 張成國：骨質疏鬆症的中醫治療。行政院衛生署 2001。(2-)
11. 黃帝內經：素問痹論。(4)
12. 中國藥典委員會編：新編中國藥典彩色圖集。旺文出版社 1999；p330。(4)

13. Qian G, Zhang X, Lu L, Wu X, Li S, Meng J (2006) Regulation of Cbfal expression by total flavonoids of Herba epimedii. *Endocrine journal* 53:87-94 (2-)
14. Meng FH, Li YB, Xiong ZL, Jiang ZM, Li FM (2004) Osteoblastic proliferative activity of Epimedum brevicornum Maxim. *Phytomedicine*. 2005 Mar 12:189-93 (2-)
15. Xiao Q, Chen A, Guo F (2005) Effects of Icarin on expression of OPN mRNA and type I collagen in rat osteoblasts in vitro. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 25:690-692 (2-)
16. Liu HC, Chen RM, Jian WC, Lin YL (2001) Cytotoxic and antioxidant effects of the water extract of the traditional Chinese herb gusuibu (*Drynaria fortunei*) on rat osteoblasts. *J Formos Med Assoc* 100: 383-388 (2-)
17. 羅天益：衛生寶鑑。元朝 1281。(4)
18. 朱震亨、戴思恭：丹溪心法。明末清初 1347。(4)
19. 林佩琴：類證治裁。清朝 1839。(4)
20. 汪昂：醫方集解。清朝 1862。(4)
21. 王肯堂：證治準繩。明朝 1602。(4)
22. Zhou J, Qu F, Nan R, Tang D (2007) The Effect of Chinese Medicinal Herbs in Relieving Menopausal Symptoms in Ovariectomized Chinese Women. *Explore (NY)* 3:478-484 (2-)
23. Xu H, Lawson D, Kras A, Ryan D (2005) The Use of Preventive Strategies for Bone Loss. *Am J Chin Med* 33:299-306 (2-)
24. 黃耀明、劉和波、魏玲麗：骨疏愈方治療原發性骨質疏鬆症65例。陝西中醫2009；30(8)：1019-1020(3)
25. 張曉君、聶晶：補腎活血膠囊治療高齡男性骨質疏鬆症疼痛的臨床觀察。藥學進展 2009；33(6)：274-278。(2-)
26. 王明越、龔玲、夏蓓、曹俊卿、周佩卿、胡傑：益腎壯骨合劑治療原發性骨質疏鬆症96例臨床觀察。中醫雜誌 2003；3(440)：188-190。(3)
27. Ma SQ, Wang KZ, Dang XQ (2005) Clinical Observation on Effects of Qianggu Capsules in Treating Radius Distal Osteoporotic Fractures. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine* 1117-1120 (2-)
28. Hong MJ, Lu L, Wang XD, et al (2008) Clinical Study on the Effect of Hugu Capsule in Primary Osteoporosis Treatment. *Chinese Journal of Osteoporosis* 891-895 (2-)
29. 懷特生技新藥股份有限公司：第二期、雙盲、安慰劑對照及隨機分派臨床試驗，以評估懷特骨寶PH3對停經後婦女預防骨質疏鬆症的效果。「預防骨質疏鬆症」臨床試驗。(2-)



國家圖書館出版品預行編目資料(CIP)

骨質疏鬆症臨床治療指引 / 衛生福利部國民健康署
，財團法人國家衛生研究院，中華民國骨質疏鬆症
學會著。-- 第一版。-- 新北市：衛生福利部國民健
康署，民102.07
面；公分
ISBN 978-986-02-9829-1(平裝)

1.骨質疏鬆症

415.585

100022495

骨質疏鬆症臨床治療指引

著(編、譯)者：衛生福利部國民健康署
財團法人國家衛生研究院
中華民國骨質疏鬆症學會
編修者：衛生福利部國民健康署
臺北醫學大學實證醫學研究中心
中華民國骨質疏鬆症學會
出版機關：衛生福利部國民健康署
地址：台北縣新莊市長青街2號
網址：<http://www.bhp.doh.gov.tw/>
電話：(02) 2997-8616
出版年月：102年7月
版(刷)次：第一版修正二刷

本書另有電子版本，同時登載於健康九九網站，
網址為(<http://www.health99.doh.gov.tw>)

定價：新臺幣150元
展售處：台北 國家書店
地址／10485 台北市松江路209號1、2樓
電話／(02) 2518-0207
台中 五南文化廣場
地址／40042 台中市中區中山路6號
電話／(04) 2226-0330
印刷裝訂：卡登實業股份有限公司 07-812-8888
GPN：1010003596
ISBN：978-986-02-9829-1

著作財產權人：衛生福利部國民健康署

本書保留所有權利。欲利用本書全部或部分內容者，須徵求著作財產權人衛生福利部國民健
康署同意或書面授權。請洽衛生福利部國民健康署（電話：02-29978616）。

©All rights reserved. Any forms of using or quotation, part or all should be authorized by
copyright holder Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C..
Please contact with Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, R.O.C..
(TEL : 886-2-29978616)