

骨質疏鬆症治療新進展

洪皓彰 莊明哲¹ 歐弘毅 蕭淑華² 吳達仁

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部內分泌新陳代謝科¹ 急診部² 藥劑部

摘要

隨著人類壽命的延長，骨質疏鬆症已是世界性的重要流行病，其主要併發症是發生各部位的骨折，尤其是脊椎骨折及髖部骨折。而這兩處的骨折也會導致壽命的縮短，因此對於人口逐漸邁向老化的台灣，勢必造成社會經濟的一大負擔。骨質疏鬆症通常無症狀，等到發現時通常已經骨折了，因此及早預防才是不二法門。目前對於骨質疏鬆症的治療除了維持正常生活習慣、適度運動、攝取足夠的鈣質及維他命D之外，近年來藥物治療也相當迅速地發展。藥物治療之臨床實證除了要求減少骨質流失，還必須能減少骨折的風險。目前主要藥物療法包括：雙磷酸鹽類 (bisphosphonates)、女性荷爾蒙、抑鈣素 (calcitonin)、SERM (selective estrogen receptor modulator)、strontium ranelate、及人工合成的副甲狀腺素等。骨質疏鬆症的藥物療法未來發展方向除了新藥劑研發以外，藥物併用療法或是接續療法是否對減少骨質流失與減少骨折風險具加成效果，仍須進一步臨床驗證。

關鍵詞：骨質疏鬆症 (Osteoporosis)
骨折 (Fracture)
骨質密度 (Bone mineral density)
雙磷酸鹽類 (Bisphosphonate)
副甲狀腺素 (Parathyroid hormone)

引言

依世界衛生組織 (WHO) 共識的定義，骨質疏鬆症是一種骨骼異常疾病，使骨頭強度變差導致骨折危險性增加¹。而目前臨床上則是使用世界衛生組織針對停經後高加索婦女以骨質密度測量為基準的定義²，骨質密度低於年輕成年女性平均值以下2.5個標準差 (T-score ≤ -2.5) 即是骨質疏鬆症，而介於平均值以下1.0到2.5個標

準差 ($-1 > \text{T-score} > -2.5$) 則稱為骨質缺乏 (osteopenia or low bone mass)。

隨著年齡增加，骨質疏鬆症的比例愈高，骨折的機會也隨之愈高。在台灣，根據1992年對台灣四大城市的調查，65歲以上男性有12%，女性有19%有明顯的脊椎骨壓迫性骨折³；從1996年到2000年這五年內，50歲以上男性髖部骨折的發生率是每十萬人有225人，50歲以上女性則是每十萬人有505人，且在65歲以上其

發生率則呈指數增加，而發生骨折的原因大多是因為跌倒⁴。1996年在高雄市的調查，大腿骨折的發生率在男性是每十萬人有35.8人，女性則是每十萬人有45.3人，而且其中72%是發生在65歲以上⁵。此外依健保資料，發生髖部骨折的老人，一年內之死亡率男性約為22%，女性約為15%，這比許多癌症還要嚴重的多。除了急性期醫療費用之外，骨折之後亦將耗用極大之家族人力及社會資源，隨著老年人口增加，勢必造成台灣醫療上的重大問題。但是骨質疏鬆症通常無聲無息，往往已經發生骨折時，才發現骨質疏鬆症。因此了解骨質疏鬆症的危險因子，及早發現骨質疏鬆症，及早治療骨質疏鬆症才是防治之道。

骨質疏鬆症簡介

骨質疏鬆症分為原發性 (primary) 及次發性 (secondary) 骨質疏鬆症。原發性骨質疏鬆症又可以分為停經後骨質疏鬆症 (又稱 type 1 osteoporosis) 及老年性骨質疏鬆症 (又稱 type 2 osteoporosis)。人體骨骼可以分為皮質骨 (cortical bone) 及小樑骨 (trabecular or cancellous bone)。皮質骨佔全身骨頭約80%，但是只佔表面積的20%；相反的，小樑骨只佔全身骨頭約20%，但是卻佔表面積約80%。以目前骨質密度計算骨表面積的方式來說，骨質疏鬆症可以說主要是小樑骨的疾病，而且小樑骨的更換率 (turnover rate) 比皮質骨要高，這也表示測量不同時間小樑骨的骨質密度比較容易看出差異。人體的骨質在青少年時期會大幅增加，在20到30歲間達到尖峰 (peak bone mass)，之後會維持一段時間，而大約從40歲開始，隨著年齡增加，每年會流失0.5-1.0%的骨質。女性在停經之後的五到十年內則每年更會流失1.0-2.0%的骨質，之後才恢復到每年流失0.5-1.0%。決定尖峰骨質 (peak bone mass) 的因素有遺傳 (如：性別和種族)，以及生活型態 (如：鈣質、維他命D、運動及吸菸等等)。平均來說男性的骨質密度會比女性高約10%，黑人也比白人高約10%。除了骨質流失之外，較低的尖峰骨質也是決定骨質疏鬆症的另一要角。

過去一項研究顯示在173位停經婦女骨質疏鬆症內有55位(32%)是次發性⁶，這表示次發性骨質疏鬆症是相當常見的且大多沒有明顯的症狀。其中常見的原因有吸收不良 (malabsorption)、維他命D不足、副甲狀腺機能亢進、甲狀腺機能亢進及庫欣氏症候群等。此外，藥物相關的次發性骨質疏鬆症也是很常見，如類固醇、甲狀腺素、抗癲癇藥物及肝素等。尤其老年人通常都會同時服用多種藥物，在評估骨質疏鬆症時藥物使用史是相當重要的。臨床上遇上男性骨質疏鬆症、骨密度正常卻常常發生骨折、或是對骨質疏鬆症治療反應不佳時，一定要考慮到次發性骨質疏鬆症或是癌症骨頭轉移的可能。此外必須記得的是並非所有的骨折都是因為骨質疏鬆症引起的。

骨質密度之測定

目前骨質密度之測定以中軸型 (axial) 的雙能量X光吸光儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 為標準。除可以作為診斷之外，也可用於評估治療的成效，不過追蹤時是看骨質密度的變化而非T-score的改變。另一個常用的方法則是使用定量式骨質密度超音波檢查 (quantitative ultrasound, QUS)，不過它並非直接測定骨質密度而是以聲音的速度及超音波的衰減間接去估計骨質密度。因為它是測定四肢骨而非中軸骨 (四肢骨成分大多是皮質骨而非小樑骨，而骨質疏鬆症主要是影響小樑骨)，因此定量式骨質密度超音波檢查目前只宜當作初步篩檢的工具，若有異常，則應做DXA檢查來確認。但是一項分析過去25個定量式骨質密度超音波檢查準確性的研究顯示目前並沒有足夠實證支持它作為骨質疏鬆症的篩檢工具⁷。

骨質疏鬆症的治療

骨質疏鬆症的治療分為非藥物及藥物療法，非藥物療法包括：適當攝取維他命D及鈣質、運動、戒菸、與避免酗酒的健康生活形態。骨質疏鬆症的藥物療法包括：雙磷酸鹽類 (bisphosphonates)、女性荷爾蒙、calcitonin、SERM (selective estrogen receptor modulator)、strontium ranelate及人工合成的副甲狀腺素等。

骨質疏鬆症的非藥物療法

一、運動

一項分析 18 個有關運動對於停經婦女骨質疏鬆症的預防及治療的研究顯示負重 (weight-bearing) 運動可以增加脊椎骨質密度⁸。此外，運動也可以減少停經婦女髖部骨折的機會⁹。臨床上針對運動的研究則受限於不同運動的種類、方法及時間而不易進行。雖然如此，運動本身對整體健康是有幫忙的，而且可以增強肌力，減低老年人跌倒的機會，所以一般還是建議要適當的運動。

二、維他命D 及鈣

研究顯示，補充維他命D 及鈣可以減緩骨質流失、增強藥物的效果¹⁰以及減少骨折的機會¹¹。有一研究顯示在 1536 位接受骨質疏鬆症藥物的停經婦女中有一半以上有維他命D 不足¹²。另一研究含 1634 位平均年齡 84 歲停經女性每天給予鈣 1200 mg 及維他命D 800IU 十八個月可以減少 43% 髖部骨折及 32% 非脊椎骨折發生的機會¹³。176 位健康男性及 213 位健康女性 (65 歲以上) 每天給予鈣 500 mg 及維他命D 700IU 三年，可以減少骨質流失及非脊椎骨折的機會¹⁴。因此不管男性或女性，補充維他命D 及鈣都可以減少因老化引起的骨質流失及骨折。

但是最近在美國一項針對三萬多位 50-79 歲停經的健康婦女進行的研究顯示，每天補充鈣 1000 mg 及維他命D 400IU 七年後並無法減少髖部骨折的機會，不過會增加 1.06% 的骨質密度以及腎結石的機會¹⁵；而仔細分析後發現，在藥物遵從性較好的受試者中補充鈣及維他命D 還是可以減少髖部骨折的機會。在英國，一項針對 15024 位過去十年內曾經發生過骨質疏鬆症相關骨折的 70 歲以上老年人的研究顯示，每天補充鈣 1000 mg 及維他命D 800IU 追蹤 24 到 62 個月後骨折的機會並沒有減少¹⁶，但這個研究中病患的藥物遵從性也是不高。由這兩項大型研究的結果顯示目前並無足夠證據支持補充維他命D 及鈣來預防骨折。不過因為藥物遵從性都不高，因此這兩個研究的結果尚待更多研究去證實，這也突顯藥物遵從性對臨床研究及病人健康的重要性。

骨質疏鬆症的藥物療法

一、荷爾蒙療法

女性荷爾蒙 (estrogen) 於骨頭的作用是抗分解代謝 (anticatabolic、antiresorptive)，停經婦女補充女性荷爾蒙可以減少骨質流失及增加骨質密度。過去的研究已經證實補充女性荷爾蒙三年可以減少 24% 骨折的機會，及增加 3.7% 的骨質密度^{17,18}。過去荷爾蒙療法是作為骨質疏鬆症的標準治療，但是在一項超過 16,000 位停經婦女使用荷爾蒙療法的研究顯示：女性荷爾蒙雖然可以減少骨折的機會，但是卻會增加冠狀動脈疾病、中風及乳癌的機會¹⁹。所以目前荷爾蒙療法已經不建議作為停經婦女骨質疏鬆症第一線的療法。

二、SERM (selective estrogen receptor modulator)

Raloxifene (Evista[®]，鈣穩錠[®]) 是一種 SERM，於骨頭的作用也是抗分解代謝 (anticatabolic、antiresorptive)。臨床試驗 MORE study 顯示使用三年可以增加 2.6% 脊椎骨及 2.1% 大腿骨骨質密度，而且可以減少脊椎骨折的機會²⁰。另一項針對冠狀動脈疾病或其高危險群的一萬多位停經婦女的研究 RUTH trial 顯示使用 raloxifene 五年並不會增加冠狀動脈疾病的機會，額外好處是會減少乳癌及脊椎骨折的機會，但是會增加靜脈栓塞及致命性中風的機會²¹。

目前 raloxifene 用於停經婦女骨質疏鬆症治療及預防只有在脊椎骨折有臨床研究證實，其他部位的骨折則尚無實證。美國 FDA 已核准 raloxifene 作為停經婦女骨質疏鬆症之治療及預防，劑量為每天 60 mg；而國內依健保局規範的適應症是預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。

三、Calcitonin (抑鈣素)

Calcitonin 於骨頭的作用是抗分解代謝 (anticatabolic、antiresorptive)。研究顯示停經婦女每天使用 calcitonin 鼻噴劑 (nasal spray) 200IU，五年可以減少 33% 脊椎骨折的機會及稍微增加脊椎骨質密度 (從 1% 到 1.5%)²²。其他部位的骨折則尚無實證。不過除了骨頭的作用外，calcitonin 對於減少骨折急性期的疼痛也有幫忙。目

前健保局對 calcitonin 的適應症是停經後婦女骨質疏鬆症。

四、雙磷酸鹽類 (Bisphosphonates)

(一) Alendronate (Fosamax[®], 福善美[®])

Alendronate 是一種雙磷酸鹽類 (bisphosphonate)，於骨頭的作用是抗分解代謝 (anticatabolic、antiresorptive)。994 位骨質疏鬆停經婦女使用 alendronate 的研究顯示每天服用 alendronate 10 mg 三年可以增加骨質密度 (不同部位由增加 4.7% 到 6.2% 不等) 及減少脊椎骨折的機會²³。不管是否已經有脊椎骨折，alendronate 都可以減少脊椎及非脊椎骨折的機會^{24,25}。對 247 位停經婦女使用 alendronate 長達十年的追蹤報告指出每天服用 alendronate 10 mg 可以增加脊椎以及髖部的骨質密度而且沒有明顯的副作用²⁶，因此 alendronate 不管對脊椎、非脊椎或是髖部骨折都有效。此外，停用 alendronate 五年後雖然骨質密度會減少，但是非脊椎骨折發生的機會則與繼續使用 alendronate 一樣²⁷。

Alendronate 目前有一錠是 70 mg 之劑型，每週服用一次，其效果與 10 mg 每天服用相當²⁸。使用上注意事項是必須空腹與大約 200 cc 的開水一起服用，且服用後必須站立或坐直至少 30 分鐘，以避免藥物滯留在食道造成傷害。美國 FDA 核准 alendronate 作為停經婦女骨質疏鬆症的預防及治療、男性骨質疏鬆症之治療、及類固醇引起的骨質疏鬆症的治療。目前健保局對 alendronate 的適應症則是停經婦女骨質疏鬆症之治療及男性骨質疏鬆症之治療。

近年來有關雙磷酸鹽類引起之頷骨壞死 (osteonecrosis of jaw) 的病例越來越多。根據一項分析這些病例的報告指出：這些病例有 94% 是癌症的病人，且大多是使用靜脈注射的雙磷酸鹽類。有 60% 案例在發生頷骨壞死之前，曾接受過牙科手術²⁹。雖然如此，臨床上使用雙磷酸鹽類來治療及預防骨質疏鬆症還是要小心。

(二) Risedronate (Actonel[®], 愛骨泰[®])

Risedronate 也是屬於一種雙磷酸鹽類。在北美 450 位停經婦女接受 risedronate 每天 5 mg 持續三年後可以減少 41% 脊椎骨折 (第一年減少 65%) 及 39% 非脊椎骨折的機會，同時也可以增加脊

椎及髖部骨質密度³⁰。在歐洲及澳洲的研究也發現每天使用 risedronate 5 mg 三年可以減少 49% 脊椎骨折 (第一年減少 61%) 及 33% 非脊椎骨折的機會，同時增加脊椎及髖部骨質密度³¹。同樣的，停經的骨質疏鬆症婦女每天使用 risedronate 5 mg 三年也可以減少 40% 髖部骨折的機會³²。

目前 risedronate 是每錠 35 mg，每週服用一次，其效果與每日 5 mg 相當³³。使用上注意事項則與 alendronate 相同。目前健保局對 risedronate 的適應症是治療及預防停經後的骨質疏鬆症。

(三) Ibandronate (Boniva[®])

Ibandronate 也是屬於一種雙磷酸鹽類。停經骨質疏鬆症婦女每天使用 ibandronate 2.5 mg 持續三年可以減少 62% 脊椎骨折的機會及增加脊椎和髖部的骨質密度，但是對於非脊椎骨折則無效果³⁴。

Ibandronate 每錠是 150 mg，只需要每個月服用一次即可。其效果與每日 2.5 mg ibandronate 相當³⁵，使用上注意事項與其他雙磷酸鹽類相同。目前國內並無此藥物。

五、Teriparatide (Forteo[®], 骨穩[®])

Teriparatide 是合成的副甲狀腺素 [rhPTH(1-34)]。於骨頭的作用是合成代謝 (anabolic)，是目前唯一可以刺激骨頭合成的藥物。在一項 1637 位停經婦女的研究顯示 teriparatide 使用 21 個月可以增加骨質密度及減少脊椎與非脊椎骨折的機會³⁶。在男性骨質疏鬆症病患也能減少脊椎骨折發生的機會³⁷。即使停藥 18-30 個月，還是有減少骨折機會的效果^{38,39}。

此外，Teriparatide 使用在輕、中度腎功能不良 (estimated GFR > 30 ml/min) 停經婦女的骨質疏鬆病患是有效且安全的⁴⁰。它雖然會增加尿酸濃度，但不會增加痛風或腎結石的機會。即使是 75 歲以上停經婦女的骨質疏鬆病患使用 teriparatide 也是安全的，顯示年齡並不影響其效果及安全性⁴¹。因此臨床上不論年紀或是腎功能不良使用 teriparatide 都是安全且有效的。必須注意的是，在動物試驗曾經報告過 teriparatide 會增加 osteosarcoma 的機會。至於在人體是否也有這個機會，則尚未知。Teriparatide 的缺點就是必須使用皮下注射的方式，每天 20 μg，而且價格

也十分昂貴。此外，teriparatide 對於髕部骨折的效果、到底要使用多久及其長期使用的效果，則尚未有研究報告。

目前健保局對teriparatide 的適應症是停經後婦女骨質疏鬆症具高度骨折風險者及男性原發性或次發於性腺功能低下症之骨質疏鬆且具有高度骨折風險者。

六、Strontium ranelate (Protelos®)

Strontium ranelate 是新的骨質疏鬆症藥物，它是一種鋇化物，其作用機轉尚不清楚。1649 位骨質疏鬆症的停經婦女每天使用strontium ranelate 2g 三年後可以增加 14.4% 脊椎及 8.3% 大腿骨頭骨質密度，而且可以減少 41% 脊椎骨折的機會（第一年減少 49%）⁴²。此外也可以減少非脊椎骨折的機會（TROPOS study）⁴³。一篇有關 strontium ranelate 的綜論指出，停經婦女每天使用 strontium ranelate 2g 三年後可以增加骨質密度、減少脊椎和非脊椎骨折，不過會稍微增加栓塞的機會⁴⁴。Strontium ranelate 已經在歐洲上市，惟 FDA 尚未核准其在美國使用。

合併藥物療法

合併兩種抗分解代謝（antiresorptive，anticatabolic）藥物，如：alendronate + estrogen、risedronate + estrogen、alendronate + raloxifene 等對於增加骨質密度並沒有明顯加成效果⁴⁵⁻⁴⁷，且對於減少骨折的效果也還未證實，因此目前並不建議合併兩種抗分解代謝藥物。至於合併 alendronate 及 teriparatide 治療停經婦女及男性骨質疏鬆症：對於增加骨質密度同樣沒有加成作用，反而 alendronate 可能會減少 teriparatide 合成骨頭的效果。至於是否會減少骨折發生機會則尚無定論^{48,49}。此外還有研究指出先使用 teriparatide 之後改用 alendronate（sequential treatment）對於增加骨質密度會比單獨使用要好^{50,51}，這也許也是將來治療骨質疏鬆症的另一個方向。

綜合以上所論，臨床上目前對於骨質疏鬆症的預防及治療，除了鼓勵病人運動、戒煙、戒酒及補充維他命 D 和鈣片等非藥物療法，藥物療法則以雙磷酸鹽類為首選，除了可以增加骨質密度，也可以減少脊椎和非脊椎骨折的機會，此外

長期使用並無明顯副作用，因此建議終身使用；要注意的是提醒病人如果要進行牙科手術前最好先停藥，等傷口完全癒合再開始用藥，以避免頷骨壞死的副作用。Calcitonin 鼻噴劑只能減少脊椎骨折的機會，對非脊椎骨折並無助益，不過在骨折的急性期則兼具止痛效果，因此建議在骨折急性期使用。Raloxifene 也是只對脊椎骨折有效，一般是在病人無法使用雙磷酸鹽類（空腹與大約 200 cc 的開水一起服用，且服用後必須站立或坐直至少 30 分鐘）時才會選擇 raloxifene，使用上則須注意靜脈栓塞及中風的發生。Teriparatide 則是目前對於增加骨質密度效果最好的藥物，其與雙磷酸鹽類一樣對脊椎與非脊椎骨折皆有效，但其缺點則是價格昂貴和必須每天皮下注射，此外由於動物試驗顯示會增加 osteosarcoma 的機會，因此建議使用時間不要超過兩年。

發展中之藥物

Etidronate、pamidronate 及 zoledronic acid 都是雙磷酸鹽類；在一項分析 etidronate 效果的報告指出 etidronate 可以增加脊椎及髕部的骨質密度，減少脊椎骨折的風險，但是對於非脊椎骨折則無效果⁵²。Pamidronate 及 zoledronic acid 都是靜脈注射劑型，pamidronate 每三個月注射一次，zoledronic acid 則是每年注射一次。臨床試驗顯示均可以增加骨質密度，這對於那些無法使用口服雙磷酸鹽類的病人是一個很適合的選擇，不過是否能減少骨折的風險則尚無實證。

Denosumab（過去稱為 AMG162）是一種 RANKL 的抗體。它會跟 RANKL 結合，使 RANKL 無法與其受體結合來達到抑制破骨細胞（osteoclast）的效果。Denosumab 是皮下注射劑型，可以增加停經婦女的骨質密度⁵³。

其他尚在發展中的藥物還包括 cathepsin K 抑制劑、Dickkopf 抑制劑及 sclerostin 抑制劑等。此外，最近一個動物試驗顯示，FSH 跟性腺低下的骨質流失有關，文章中提到，在 FSHbeta 或 FSH 受體基因剔除的老鼠即使性腺功能低下也不會有骨質流失，而高 FSH 濃度會造成性腺功能低下老鼠的骨質流失，另外，在卵巢功能正常的

FSHbeta +/− 老鼠其骨質會增加且 osteoclast 的功能會減少，因此 FSH 對骨頭的作用之機制可能跟女性荷爾蒙無關⁵⁴，這也為骨質疏鬆症的治療提供一個新的方向。

天然健康產品 (Natural Health Products)

面對疾病，越來越多人尋求藥物以外的幫助。天然健康產物是個相當吸引人的選擇，因為大多數人認為它是安全且有效的方式。但是由於缺乏臨床實證，因此醫界普遍存在質疑的態度。不過文獻中還是可以查到有關這方面的資料，一篇有關天然健康產物對於骨質疏鬆症預防及治療的效果之綜論指出，dehydroepiandrosterone (DHEA)、phytoestrogens、與維他命 K2 可能可以增加骨質密度⁵⁵。由於這些研究設計上都屬於非雙盲，且病人數目也不多，因此仍需設計良好的大型研究來佐證。此外，除了骨質密度，也要觀察是否真能減少骨折發生的機會。

類固醇引起之骨質疏鬆症 (Glucocorticoid-induced osteoporosis, GC-OP, GI-OP)

類固醇是目前很常使用的藥物，而且幾乎所有內科醫師都會用到，但是也會造成很多副作用，其中一項就是次發性骨質疏鬆症。類固醇造成骨質流失的機轉目前仍未完全了解。過去研究顯示類固醇會減少骨質合成、減少腸道對鈣質的吸收及增加鈣質經由腎臟排出。動物實驗則顯示類固醇會抑制 osteoblast 生成、促進 osteoblast 及 osteocyte 細胞凋零 (apoptosis)⁵⁶，它也會增加 osteoclast 的生命週期而造成骨質密度減少^{57,58}。此外，類固醇還會減少 estrogen、testosterone 及 adrenal androgen 的生成。這種種原因都可能是類固醇引起骨質疏鬆症的機轉，這或多或少也解釋了不同患者在使用相同劑量類固醇引起之骨質疏鬆症的嚴重度都不盡相同。

服用類固醇會增加 1.33 倍非脊椎骨折、1.61 倍髖部骨折及 2.6 倍脊椎骨折的機會，而且從每天 2.5 mg prednisolone 以上隨著劑量增加其骨折機會也隨之增加⁵⁹。每天所用類固醇的劑量 (dai-

ly dose) 越多、累積的劑量 (cumulative dose) 越多及使用時間越長，發生骨折的機會也越大。此外，類固醇引起的骨質疏鬆症與停經後的骨質疏鬆症相比，其發生骨折時的骨質密度都比較高^{60,61}，這表示我們應更積極去預防及治療類固醇引起的骨質疏鬆症。

目前診斷類固醇引起的骨質疏鬆症也是使用 DXA，定義上則建議使用 Z-score ≤ -1 ，因為 T-score 是針對停經後高加索婦女所做的研究算出來的數據，顯然不適用於類固醇引起的骨質疏鬆症。大多數建議只要每天至少使用 5 mg prednisolone 且持續三個月以上就應該使用藥物治療^{62,63}。除了鈣質及維他命 D 之外，目前只有雙磷酸鹽類證實可以增加這類病人的骨質密度。

結論

骨質疏鬆症的預防是極為重要且可以做到的。只要從小開始維持適當運動，均衡的營養，充分的鈣質補充，就可以使 peak bone mass 達到最大，並可以避免骨質流失。停經婦女、服用數種藥物的老年人、及使用類固醇的病患更應該及早檢查，及早接受藥物的預防與治療。現有臨床藥物有增加骨質密度，減少骨折的風險之明確療效者，多已經具有臨床實證。骨質疏鬆症的藥物療法未來發展方向除了新藥劑研發以外，藥物併用療法或是接續療法是否對減少骨質流失與減少骨折風險具加成效果，仍須進一步臨床驗證。

參考文獻

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-95.
2. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Miner Res 1994; 9: 1137-41.
3. Tsai KS. Osteoporotic fracture rate, bone mineral density, and bone metabolism in Taiwan. J Formos Med Assoc 1997; 96: 802-5.
4. Chie WC, Yang RS, Liu JP, Tsai KS. High incidence rate of hip fracture in Taiwan: estimated from a nationwide health insurance database. Osteoporos Int 2004; 15: 998-1002.
5. Huang KY, Cheng JK, Ling SY, Naoto E, Hideaki ET. Epidemiology of cervical and trochanteric fractures of the proximal femur in 1996 in Kaohsiung City, Taiwan. J Bone Miner Metab 2000; 18: 89-95.

6. Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, et al. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4431-37.
7. Nayak S, Olkin I, Liu H, et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 2006; 144: 832-41.
8. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 3: CD000333.
9. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 2300-6.
10. Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 18-24.
11. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081-2.
12. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3215-24.
13. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
14. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
15. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
16. The RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
17. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
18. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
19. 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* 2002; 288: 321-33.
20. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
21. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
22. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. 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* 2000; 109: 267-76.
23. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-44.
24. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
25. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
26. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
27. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the fracture intervention trial long-term extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927-38.
28. The alendronate once-weekly study group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988-96.
29. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
30. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
31. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
32. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
33. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 103-11.
34. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
35. Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results

- from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1315-22.
36. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
37. Kaufman JM, Orwoll E, Geomaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 510-6.
38. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2024-30.
39. Prince R, Sipsos A, Hossain A, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1507-13.
40. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18: 59-68.
41. Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 782-9.
42. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
43. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
44. O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005326.
45. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Combination therapy with hormone replacement and alendronate for prevention of bone loss in elderly women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2525-33.
46. Evio S, Tiitinen A, Laitinen K, Ylikorkala O, Valimaki MJ. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 626-31.
47. Harris ST, Eriksen EF, Davison M, et al. Effect of combined risendronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1890-7.
48. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-15.
49. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-26.
50. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2129-34.
51. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555-65.
52. Cranney A, Welch V, Adachi JD, et al. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD003376.
53. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821-31.
54. Sun L, Peng Y, Sharrow AC, et al. FSH directly regulates bone mass. *Cell* 2006; 125: 247-60.
55. Anne MW, Tannis MJ, Susan KB. Natural health products in the prevention and treatment of osteoporosis: systematic review of randomized controlled trials. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 836-49.
56. Weinstein RS, Jilka RL, Michael PA, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102: 274-82.
57. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest* 2006; 116: 2152-60.
58. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006; 147: 5592-9.
59. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1487-94.
60. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893-9.
61. Luengo M, Picado C, Del Rio L, Guanabens N, Montserrat JM, Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study. *Thorax* 1991; 46: 803-6.
62. Soen S. Guidelines for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis and their future problems. *Clin Calcium* 2006; 16: 16-24.
63. Jean-Pierre D, Stefan G, Steven B, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17: 8-19.

Recent Advance in Anti-Osteoporotic Therapy

Hao-Chang Hung, Ming-Che Chuang¹, Horng-Yih Ou, Shu-Hwa Hsiao², and Ta-Jen Wu

*Department of Internal Medicine, ¹Department of Emergency Medicine;
²Department of Pharmacy, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Osteoporosis is becoming a serious public health issue in the world. The major complication of osteoporosis is fracture, especially vertebral and hip. These fractures lead to a high one-year mortality rate, and burden not only economically but also socially. To prevent and treat osteoporosis is important due to the symptoms happened only after a fracture. The current management of osteoporosis includes non-pharmacologic, such as exercise, calcium and vitamin D, and pharmacologic therapy, such as bisphosphonates, estrogen, SERM, calcitonin, strontium ranelate and iPTH. The effects of combination therapy, sequential therapy and developing medications on bone mineral density and fracture risk reduction will be clarified in the future. (J Intern Med Taiwan 2007; 18: 313- 321)