

Parathyroid Hormone(PTH)

與Alendronate兩者併用於治療停經後婦女骨質疏鬆症之效用研討

文/王喻慧 藥師

人體之骨骼終身都在不停的進行汰舊換新，稱為bone remodeling，也就是說破骨細胞(osteoclast)溶蝕骨骼而成骨細胞(osteoblast)則加以填補，如此週而復始的作用才得以維持骨的平衡。骨骼破壞與重建的速度因年齡的不同而有不同程度的差別。人體一生中骨質含量在35歲前後到達巔峰，此後骨量就開始逐年流失。骨質疏鬆症常見於停經後婦女，可能與女性停經後，雌性激素合成量突然減少有關。此時體內破骨細胞活性增強，主要變化發生在骨小樑的吸收。在停經後數年間骨質流失迅速，其副甲狀腺功能降低，常見尿鈣排出增高現象，也可能會發生脊椎、腕部、髖部骨折，是停經後婦女健康問題上的無形殺手。因為它不易有自覺症狀，一旦發生即會嚴重影響老年後的生活品質。根據衛生署的統計，台灣每年有三萬人股骨骨折，其中百分之二十的病患死亡。其主要的目的就是老年人的骨質疏鬆症所致，尤其是停經後的婦女比男性更易發生。更年期婦女停經之後，骨質流失的速度可高達2~3%，漸漸的，骨骼將為孔隙所取代，而僅剩鬆散脆弱的骨架，此時只要很小的力量或創傷，就可造成骨折。

無論骨質疏鬆症的預防或治療，基本上應攝食足量的鈣、蛋白質、維生素、且適當的運動、並小心預防跌倒，更年期婦女更應如此。未能完善保健的人，可經由改善生活習慣及運動習慣，增加鈣攝取量，與適時使用藥物，來維持骨量和降低骨質流失速率。

近年來，骨質疏鬆症治療有了新趨勢。除鈣片、荷爾蒙補充療法、抑鈣素外，近來有雌激素受體調節物，每週服用一次的Bisphosphonates劑型上市及Parathyroid Hormone等。其中Parathyroid Hormone可以促進骨形成，而Bisphosphonates則能抑制骨溶蝕(resorption)，兩者單獨使用之下都能有不錯的療效。在以往曾有Estrogen併用PTH之相關研究，但是Bisphosphonates卻幾乎無類似的研究。近期The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE有篇研究報告，其試著將PTH及Alendronate兩種不同作用機制的藥物合併使用，探討併用的結果是否優於單一藥物的使用？隨後將有簡單介紹。

PTH及Alendronate藥物之作用機轉

副甲狀腺素(Parathyroid hormone)可藉下列三種機轉維持鈣離子的濃度：

- 1.促使骨骼釋放鈣離子(Bone resorption)
- 2.促使腎小管吸收鈣離子(Tubular resorption)
- 3.促使生成1-**hydroxylase**，幫助非活性的維生素D (25-hydroxyvitamin D)轉變成活性的維生素D (1,25-dihydroxyvitamin D)，可增加腸胃道對食物中鈣質的吸收。

停經後由於女性賀爾蒙減少，因此對副甲狀腺素的抑制消失，大量的鈣離子便由骨骼釋放出來，使血中鈣離子濃度增加，對副甲狀腺素產生回饋抑制，副甲狀腺素的濃度便降低，同時腎小管與腸胃道對鈣的吸收也就相對減少，造成骨骼釋放鈣離子以維持血清內的鈣離子濃度之恆定，但骨質會日益疏鬆。

PTH對骨的作用一方面增加破骨細胞的數目及活力，促進骨溶蝕，釋放Ca²⁺、P³⁺進入血液中；另一方面是增加成骨細胞的數目，並促進成骨細胞釋放骨生長因子，因而促進骨形成。

Alendronate屬於Bisphosphonates，為焦磷酸鹽類似物，對骨有特殊的親和力，其作用機轉是以其P-C-P結構取代骨內焦磷酸鹽的P-O-P結構，使其不易溶解，且能明顯抑制破骨細胞的活性，包括抑制幹細胞的融合形成破骨細胞前身，並促進破骨細胞發生凋亡，藉此降低骨溶蝕作用，使骨質維持在一種骨生成速率大於骨溶蝕速率的狀態而逐漸改善骨質密度。

臨床應用

近年來有許多學者致力於研究PTH及Bisphosphonates對於骨質疏鬆的療效，而併用兩種不同機制的藥物究竟是否能提供更好的治療優勢，以降低骨質疏鬆造成骨折的危險性？以下將試著討論之：

研究方法

一、STUDY PARTICIPANTS

其研究對象主要以55~85歲的停經後婦女為主。先測量骨礦質密度(Bone Mineral Density；BMD)，若其股骨頸、全髖關節或脊椎部位之T score < -2.5；或其中一個部位之T score < -2.0，且至少具有一個

下列的危險因子：(1) 年齡 ≥ 65 歲(2) 有停經後骨折之病史(脊椎或非脊椎的)(3) 有髖關節骨折之母系病史者。但若有以下情況者除外：(1) 在過去12個月內曾使用Bisphosphonates超過4星期者(2) 患有其他疾病或使用其它已知會影響骨代謝藥物者。共計238位婦女，研究為期12個月。

二、TREATMENTS

治療的方式：(1) 全長的PTH(1-84)，每日投予100駢(2) Alendronate每日投予10mg。並皆配合Calcium carbonate(含鈣500mg)與綜合維他命(含400IU vitamin D)。PTH或其placebo之使用是在早晨予以注射，而Alendronate或其placebo則是在每日早晨空腹配合整杯開水吞服。

三、STUDY DESIGN

經過兩個星期的試驗階段後，將238位婦女隨機分配成三個組別，(1) PTH+placebo組共119位(2) PTH+Alendronate組共59位(3) Alendronate+placebo組共60位。且每位每日皆投予Calcium 及vitamin D。

四、EFFICACY OUTCOME VARIABLES

測量面積性BMD值可用DEXA(dual-energy x-ray absorptiometry雙能X光吸收測量儀)來做評估。利用兩種不同能量之X光為射源(如35 Kev及75 Kev)照射受檢部位如腰椎、髖骨，依據其被骨骼吸收之量及照射到的面積，算出骨質含量(g/cm²)，以此代表骨質密度。測量base line 及第12個月之髖關節(包括股骨頸和全髖關節)、前後位腰椎(L1~L4)及橈骨(放射幹1/3末端)之BMD值。面積性密度之變異係數(coefficient of variation)為1~2%。

體積性BMD值(g/cm³)及骨小樑(trabecular)和皮質間隙的幾何學可用QCT(quantitative computed tomography定量斷層掃描)來做評估，並測量base line 及第12個月之脊椎(L1~L2)及髖關節(包括股骨頸及全髖關節)之BMD。體積性密度之變異係數為2~4%，皮質體積則為5~6%。

另外，取得經過一整夜禁食後的血漿，並貯存於-70°C。以自動分析儀作免疫分析，得到血漿中C-terminal telopeptide of type I collagen(骨再吸收標記)及N-propeptide of type I collagen(骨形成標記)，測得其分析內(Intraassay)及分析間(interassay)之變異係數分別為6%及4%。

結果

一、AREAL AND VOLUM-ETRIC BONE MINERAL DENSITY

Fig.1為DEXA測得之面積性BMD之平均值(%)。由圖可見，在所有組別中，腰椎之BMD值有較明顯的變化；其在PTH治療組及合併治療組的變化較為相近(分別為6.3%及6.1%)，而Alendronate組的變化較小(4.6%；與合併治療組相差1.5%，95%信賴區間為-0.5~3.6)。在PTH治療組中，全髖關節及股骨頸之BMD無實質上的變化，但在合併治療及Alendronate組中有較明顯的增加。全髖關節之BMD在合併治療組中增加的程度遠大於PTH組(分別為1.9%及0.3%，相差1.6%，95%信賴區間為0.3~2.9)。橈骨末端之BMD在PTH組中大為減少(-3.4%)，但在合併治療中較為緩和(-1.1%，相差2.3%，95%信賴區間為1.2~3.5)。

Fig.2及Fig.3為QCT測得之脊椎與髖關節之骨小樑體積BMD值，以及髖關節皮質骨體積BMD與幾何變化。脊椎之整體體積密度(骨小樑+皮質骨)在圖中表現出的型態與脊椎面積BMD相近。脊椎骨小樑之體積密度在所有組別中增加最為明顯，且PTH組比合併治療組增加近乎兩倍之多(分別為25.5%及12.9%，相差12.6%，95%信賴區間為2.8~22.4)。髖關節骨小樑之BMD在所有治療組中也皆為增加，雖然其治療組間的差距與脊椎骨小樑類似，但此差距卻未達到統計學上的意義。

皮質骨的變化有別於骨小樑(Fig.3)。全髖關節之皮質骨體積密度在PTH組中明顯地減少，且在合併治療組中無顯著的變化(分別為-1.7%及0.1%，相差1.8%，95%信賴區間為0.7~3.0)。股骨頸之型態則與之類似。在PTH組中全髖關節及股骨頸之皮質體積皆明顯的增加，而股骨頸皮質體積在PTH組與合併治療組間有較明顯的差異(分別為3.4%及-0.6%，相差4.0%，95%信賴區間為0.1~7.9)，但在全髖關節皮質體積卻不一樣(分別為3.5%及0.4%，相差3.1%，95%信賴區間為0.8~7.1)。皮質骨礦質含量在所有治療組中則無多大的改變。

二、BIOCHEMICAL MARKERS OF BONE TURNOVER

PTH能快速且大幅地增加血漿中N-propeptide of type I collagen(骨形成標記)之濃度，在第12個月時已增加到150%(Fig.4)。PTH也能增加血中C-terminal telopeptide of type I collagen(骨溶解標記)之濃度，雖然與N-propeptide相較之下稍微延遲了些。合併治療組則在第一個時能增加N-propeptide濃度，但過了第3個月後就稍微下降至base-line之下(在第12個月時已降至-15.7%)；而在C-terminal telopeptide方面則是第1個月就已下降50%，之後並維持水平。Alendronate則能快速的降低C-terminal telopeptide濃度(第1個月下降58%)，也能快速的降低N-propeptide濃度(第3個月降低59%)。

三、SAFETY AND ADVERSE EVENTS

在PTH治療組中，其平均血中鈣離子濃度在實驗的第1、3個月呈現增加的狀態，但在第12個月後，鈣離子濃度還是回歸至base-line。合併治療組則是在第1個月時有小幅的增加，但在第3個月後也回歸至base-line狀態（與PTH組對照第3個月的數值， $P=0.004$ ）。而Alendronate組則正如所預期的，血中鈣離子濃度下降。

有22位婦女（PTH組佔12%，合併治療組佔14%，Alendronate組則無）之血中鈣離子濃度提高至標準值內，但只有5位之血中鈣離子濃度大於11.2mg/dl。有15位婦女（PTH組佔8%，合併治療組佔10%，Alendronate組則無）之尿中鈣離子的排出提高至標準值內。而血中及尿中之鈣離子濃度皆在停止鈣的補充後即回復至常態，只有兩位婦女因鈣離子的增加而須降低PTH的劑量。另外，有一名婦女在實驗期間接受PTH治療而維持正常之血中鈣離子濃度，但卻有短暫的高血鈣情形發生；高血鈣在經過靜脈輸液補充水分後，而在24小時內得以解除。

有226位婦女至少有一種不良反應發生，且有20位婦女所發生的不良反應至少有一種是較為嚴重的。發生的比例不因治療組之不同而有所差異，且與先前發現PTH治療所發生之不良反應沒什麼差別（注射部位之併發症、噁心、疲累、頭痛、頭暈、四肢疼痛）。

在PTH組及合併治療組中之血中尿酸濃度皆有顯著的增加（分別為1.03mg/dl及0.85mg/dl， $P<0.001$ ），而Alendronate組則無改變。

結論

這個隨機的臨床試驗是設計用來評估PTH與Alendronate合併使用，其療效是否會優於單一治療。PTH能增加BMD值，降低骨折的危險，使骨形成的程度大於骨溶蝕。雙磷酸鹽類的Alendronate也是可增加BMD值及降低骨折的危險，但其作用機轉卻不同於PTH，是抑制骨溶蝕優於骨形成。

若要同時刺激骨形成及抑制骨溶蝕，合併療法或許會比單一使用PTH或Alendronate來的有效。假設合併治療與PTH療法相較之下更能使BMD大幅增加，且維持骨形成，減少骨溶蝕，而在這個研究中，面積性及體積性BMD、皮質體積，及骨轉換生化標記之濃度，或許能提供了一些證據證明合併治療的確優於單獨使用PTH或Alendronate。

使用QCT可個別評估骨小樑及皮質骨。利用PTH來增加脊椎骨小樑體積密度，其效果優於合併療法或Alendronate。在PTH組中，髓骨的皮質體積增加，密度則減少，而骨礦質含量則沒有改變。這個結果跟其他一些相關的研究一樣，PTH誘導了骨骼新生，但並非完全是骨礦質，且也增加了皮質的多孔性。總括來說，PTH所引起之骨小樑及皮質骨之改變在合併療法或Alendronate單一治療中是無法見到的，這暗示了合併療法改變了PTH對骨骼的影響。

在PTH組中，骨形成標記與骨溶蝕標記皆為增加，但是我們原本預期的合併療法將維持骨形成並抑制骨溶蝕，卻未能在這裡找到證據。雖然合併治療之骨溶蝕標記濃度大致上看來是減少的，且骨形成也維持在一個常數超過12個月，但預期中骨形成大幅且持續的增加卻在一個月之後即宣告無效。假設骨形成的增加代表PTH在骨中的作用，而這個結果提示了我們PTH的合成代謝作用，在合併治療中，也許無法被理想的發揮出來。

由於此研究的對象是先前未使用任何藥物治療骨質疏鬆的婦女，因此我們無法釐清抗溶蝕藥物使用於PTH治療前後效用的相關問題。近來有Alendronate及PTH合併治療用於男性骨質疏鬆的相關研究指出，在為期24個月的研究中，前六個月單獨使用Alendronate之後再加入PTH合併治療所增加之BMD值小於全程單獨使用PTH。然而，尚未有在使用抗溶蝕藥物之後再投予PTH的相關研究。本實驗也無法提出是否在PTH治療之後加入抗溶蝕藥物能有更好的臨床優勢。

本實驗使用全長84個胺基酸的PTH分子，其對於脊椎及髓關節BMD值之效用等同甚而小於另外一些長短期的研究中所使用之1-34片段PTH（20號）。這些併用Alendronate及PTH的研究結果是否適用於其他之bisphosphonates或抗溶蝕藥物目前還是未知的，所以，此結果也就無法支持我們所預期之合併療法之效用。

參考資料

1. Dennis M. Black, PH.D., Susan L. Greenspan, M.D. et al : The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003;349:1207-15
2. 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 Eng J Med 2003;349:1216-26
3. Misof BM, Roschger P, Cosmaan F, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone

mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1150-6

4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effects of parathyroid hormone(1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2001;344:1434-41

5. 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

6. 蓋統生理學－生理及疾病機轉（下冊）Arthur C. Guyton 著. 1994.3月 初版

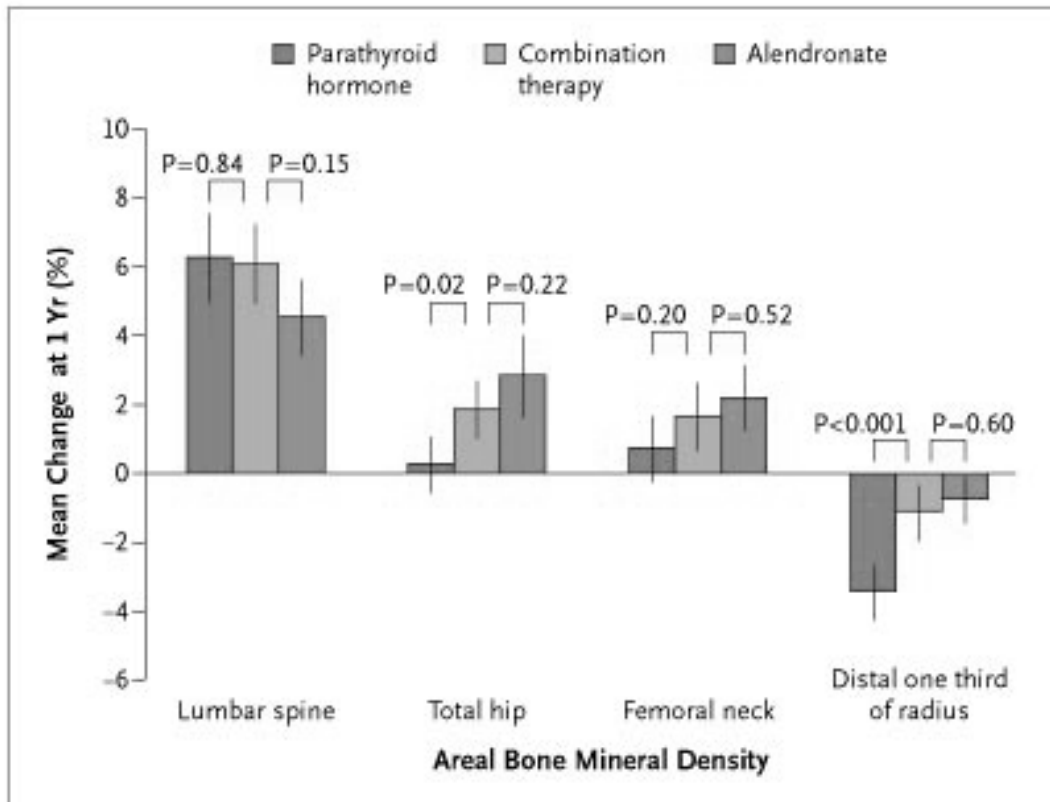


Figure 1. Mean Percent Changes in Areal Bone Mineral Density on Dual-Energy X-Ray Absorptiometry.

The vertical lines represent the 95 percent confidence intervals. Negative changes represent decreases.

