

新光藥訊

淺談男性骨質疏鬆症

102年06月 第123期

程思偉

一、前言

根據全民健保資料庫統計，在台灣，大約有三分之一的老年人，在一生中會發生一次脊椎體、髖部或腕部骨折。骨質疏鬆症容易引起相關的併發症甚至死亡，因為骨質疏鬆症引起的髖部骨折，第一年死亡率約15%；老人家一旦發生骨折，大約10~25%的人會在一年內死亡，25%的人在一年內無法行走，有40%或是更多的人必須依賴他人生活。一般的印象是停經後的年長女性是好發族群，但根據骨質疏鬆症學會的調查，五十歲以後的婦女，每四位就可能有一位罹患骨質疏鬆症。那男性的骨質疏鬆症呢？在美國¹，有超過八百萬人，有低骨質密度(Low BMD)或骨質疏鬆，而

本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

男性接受藥物治療的比例卻遠低於女性(4.5% vs. 49.5%)。

二、流行病學與病因學

男性髖部骨折的發生率在65歲之後，會隨著年齡增加(約每十年)而呈倍數上升，與女性相似，但是在年齡15~40歲的青壯年男性其發生率卻是明顯高於女性(圖一)。曾發生骨質疏鬆性骨折(Osteoporotic fractures)的男性約有40~60%的比例會罹患骨質疏鬆症³，其他會引起骨質疏鬆症的原因，包括：性腺機能減退、類固醇的使用、胃腸道疾病、維生素D缺乏、抗痙攣藥物治療、高鈣尿症、酒精濫用等(表一)，是最常見的原因。另外，有關男性骨密度的影響因子，體內荷爾蒙也扮演著重要的角色，例如：雌性素、雄性素、副甲狀腺素和 Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)。

本期要目

淺談男性骨質疏鬆症

程思偉藥師 P1

藥物血中濃度危機值之藥師介入

張婷雅藥師 P8

血清素再吸收抑制劑〔SSRIs〕可能增加出血的風險

廖淑眉藥師 P13

新光吳火獅紀念醫院102年4、5月藥品異動總覽

編輯室 P16

藥物不良反應相關公告 編輯室 P18

三、生活型態的危險因子

『抽菸、喝酒』-抽菸與攝取過多的酒精都會增加骨質流失與骨折的風險，骨質疏鬆性骨折的發生，常見在酗酒的男性；酒精會影響骨質新生作用、造成維生素D代謝及副甲狀腺功能異常，但這些因素通常容易被忽略。所以適當的補充鈣質與維生素D是有幫助的，尤其是高危險的族群；那要補充多少鈣質才夠呢？一般建議是每天額外補充500~1200mg(表二)，加上在飲食中攝取的600~1000mg，所以每天的總攝取量應該在1100mg~2000mg⁴。

『咖啡』-有世代研究(Cohort study)指出，在年老(70~73歲)且較瘦的女性每天喝5杯以上的咖啡會減少骨質密度；但另外也有研究指出，影響骨質密度與鈣質攝取量呈負相關，也就是說，鈣質攝

取愈少影響程度愈大，但在每天至少攝取800mg鈣質的婦女並不會影響其骨質密度⁵。

『茶』-每日飲用大量的茶，也是不建議的，原因應與飲用咖啡之作用相同。然而，有研究顯示^{6,7}，在沒有抽菸及使用荷爾蒙替代療法且沒有飲用咖啡、添加牛奶到茶中，有喝茶的相較沒有喝茶的人，有較高的骨質密度，但是這樣的骨質密度增加(2.8%~5%)並不足以來減少骨折的風險。推測其能增加骨質密度的原因，可能是跟茶葉中黃酮類化合物(Flavonoids)有關^{5,6}。

另外，也有少數研究顯示『碳酸飲料』(Carbonated beverages)也是增加骨折風險的因素，尤其是在青少年的女性^{10,11}。

四、治療

非藥物治療

維持骨質健康的生活型態調整(a bone-healthy lifestyle)，包括：均衡且營養的飲食習慣、戒菸、限制酒精的攝取量、預防跌倒、規律而適度的運動習慣。多做一些負重運動：如啞鈴、沙包。維持適當的體重，適度的曬太陽，幫助體內維生素D的形成。

藥物治療

根據美國國家骨質疏鬆基金會(The National Osteoporosis Foundation)的建議，已經發生過跟骨質疏鬆症相關骨折的人，以及經由雙能X光骨質密度分析儀(DXA)診斷確定為骨質疏鬆症的人(T-score ≤ -2.5)，就應該接受骨質疏鬆症的藥物治療(Grade 1B^{註1})。如果屬於發生骨折的高

危險群且T-score介於-1.0 ~ -2.5，也建議要接受骨質疏鬆症的藥物治療(Grade 2B^{註1})。(圖二)

除了補充足夠的鈣質及維生素D外，可以將治療骨質疏鬆症的藥品分為二大類：

1. 抗骨質吸收劑(Anti-resorptive agents)

這一類藥品有雙磷酸鹽類(Bisphosphonates)、抑鈣激素(Calcitonin)、雌激素(Estrogen)、選擇性雌激素受體調節劑(Selective estrogen receptor modulator)、鋇化合物(Strontium)及RANKL單株抗體。

2. 促進合成的藥品(Anabolic agents)

這一類藥品有副甲狀線素(parathyroid hormone)。

通常男性在第一線選擇的藥品仍是口服劑型的雙磷酸鹽類為主(例如：Alendronate)，其他替代療法可以選擇注射劑型的雙磷酸鹽類(例如：Zoledronic acid或Ibandronate)、副甲狀線素製劑(例如：Teriparatide)、RANKL單株抗體(例如：Denosumab)、鼻噴劑型的抑鈣激素(Intranasal Calcitonin)、選擇性雌激素受體調節劑(例如：Raloxifene)等。比較特別的是目前選擇性雌激素受體調節劑(SERM)的適應症只核准用於停經後的女性，但是在同時患有前列腺癌的病人接受去勢療法

(Androgen deprivation therapy)，在第三期的臨床試驗顯示⁸ (n=1284)，有併用Toremifene組與安慰劑組在二年後來比較，脊椎骨折的發生率為2.5%比4.9%，而且Toremifene組發現在腰椎、髖關節、股骨頸之骨密度有明顯的增加。

『健保給付規定』：1.限用於停經後婦女(alendronate 及 zoledronate 亦可使用於男性)因骨質疏鬆症(須經DXA檢測BMD之T score \leq -2.5)引起脊椎或髖部骨折，或因骨質減少症(osteopenia)(經DXA檢測BMD之 $-2.5SD < T \text{ score} < -1.0SD$)引起脊椎或髖部2處或2次(含)以上之骨折。2.治療時，一次限用一項藥物，不得併用其他骨質疏鬆症治療藥物。3.使用雙磷酸鹽類藥物，須先檢測病患之血清creatinine濃度，符合該項藥物仿單之建議規定。

依據健保規定，男性若無因骨質疏鬆症引起脊椎或髖部骨折病史，不可以健保處方雙磷酸鹽類，其他替代藥物也都有相關限制，而且不同類藥品也不可以同時併用；因此，在男性骨質疏鬆症雖無因骨質疏鬆症引起脊椎或髖部骨折病史，但屬於高風險族群者，可以考慮先自費使用口服的雙磷酸鹽類藥物。

五、注意事項

使用雙磷酸鹽類藥物常見的副作用有胃腸道的不適、食道逆流、食道炎、食道潰瘍、低鈣血症、肌肉疼痛...等；腎功能

不佳，肌酸酐清除率(creatinine clearance)小於30 (Ibandronate)到35mL/min (Alendronate)時，不建議使用。

另外一個令人關注的副作用議題是雙磷酸鹽類藥物造成的下顎骨壞死 (Osteonecrosis of the jaw)，其發生率大約在萬分之一到十萬分之一，案例比較常見在癌症或免疫不全的病人，通常會伴隨著疼痛與腫脹甚至骨頭外露，或造成局部感染；危險因子包括有長期使用高劑量的針

劑劑型雙磷酸鹽類藥物、癌症病人和抗癌症治療、拔牙或植牙、不良的假牙、已經存在的口腔疾病，抽菸及長期使用類固醇藥物。不過也有少數的研究顯示在正常的治療劑量，下顎骨壞死的副作用發生率與安慰劑比較是沒有差異的⁹。

六、結論

男性骨質疏鬆症的預防是勝於治療的，因為即使是原發性或次發於性腺功能低下症造成骨質疏鬆之男性，在健保的給付規定也是非常嚴格的，必須是引起脊椎或髖部多於2(含)處骨折，且骨質疏鬆之程度，須經DXA檢測BMD之T score小於或等於-3.0。對於有潛在骨質疏鬆或發生骨折風險的男性來說，若要符合以上條件才能接受治療似乎是亡羊補牢的作法。因此，如果是高危險群的男性，必須及早維持骨質健康的生活型態調整，而且除了補充足夠的鈣質及維生素D外，我們強烈

建議依骨質疏鬆的程度給予適當的藥物治療，以防止骨質的持續流失¹。而且從降低未來在骨折相關醫療費用支出的角度來看也是經濟有效的(cost-effective)。

至於要治療多久？男性如果使用 Alendronate 達到五年或使用 Zoledronic acid 每年一次連續三年而骨質密度達到穩定，未再發生骨質疏鬆性骨折，經評估未來骨折的發生風險(10-year probability of hip fracture or combined major osteoporotic fracture)是低的話，則我們建議此時就可以選擇停止使用藥物。

註1.

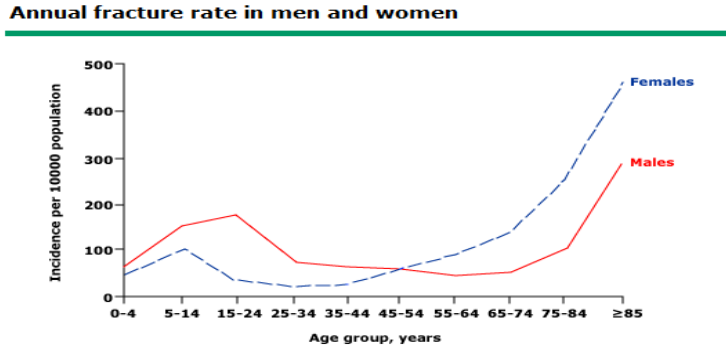
Recommendation grades

1. Strong recommendation: Benefits clearly outweigh the risks and burdens (or vice versa) for most, if not all, patients
2. Weak recommendation: Benefits and risks closely balanced and/or uncertain

Evidence grades

- A. High-quality evidence: Consistent evidence from randomized trials, or overwhelming evidence of some other form
- B. Moderate-quality evidence: Evidence from randomized trials with important limitations, or very strong evidence of some other form
- C. Low-quality evidence: Evidence from observational studies, unsystematic clinical observations, or from randomized trials with serious flaws

圖一、Annual fracture rate in men and women



Average annual fracture incidence rate per 10,000 men and women in Leicester, United Kingdom. The rate begins to increase in women after age 44 years as they enter menopause and in men after age 74 years. Reproduced with permission from: Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:241.



表一、Causes of osteoporosis in men

Causes of osteoporosis in men

Endocrine diseases	Connective tissue diseases
Hypogonadism	Osteogenesis imperfecta
Primary	Ehlers-Danlos syndrome
Secondary	Marfan's syndrome
Delayed puberty	Homocystinuria
Estrogen deficiency	Drugs
Hypercortisolism	Alcohol
Hyperthyroidism	Heparin
Hyperparathyroidism	Glucocorticoids
Vitamin D deficiency	Thyroxine suppressive therapy
Growth hormone deficiency	Anticonvulsant drugs
Diabetes mellitus	Gonadotropin-releasing hormone analogs
Gastrointestinal diseases	Cyclosporine
Subtotal or total gastrectomy	Chemotherapy
Malabsorption syndromes	Miscellaneous causes
Inflammatory bowel disease	Anorexia nervosa
Cirrhosis	Hypercalciuria
Hematologic disorders	Immobilization
Multiple myeloma	Rheumatoid arthritis
Lymphoma	
Leukemia	
Chronic hemolytic anemia	
Systemic mastocytosis	
Disseminated carcinoma	

表二、Calcium and Vitamin D Recommended Daily Intakes

Group and Ages	Elemental Calcium (mg) ^{a,b}	Vitamin D (units) ^b
Infants		
Birth to 6 months	210	400 ^c
6–12 months	270	400 ^c
Children/Adolescents		
1–3 years	500	400 ^c
4–8 years	800	400 ^c
9–18 years	1,300	400 ^c
Adults		
19–49 years	1,000	400 – 800 ^d
≥50 years	1,200	800 – 1,000 ^d

^aRecommendations from the U.S. Institute of Medicine of the National Academy of Sciences.

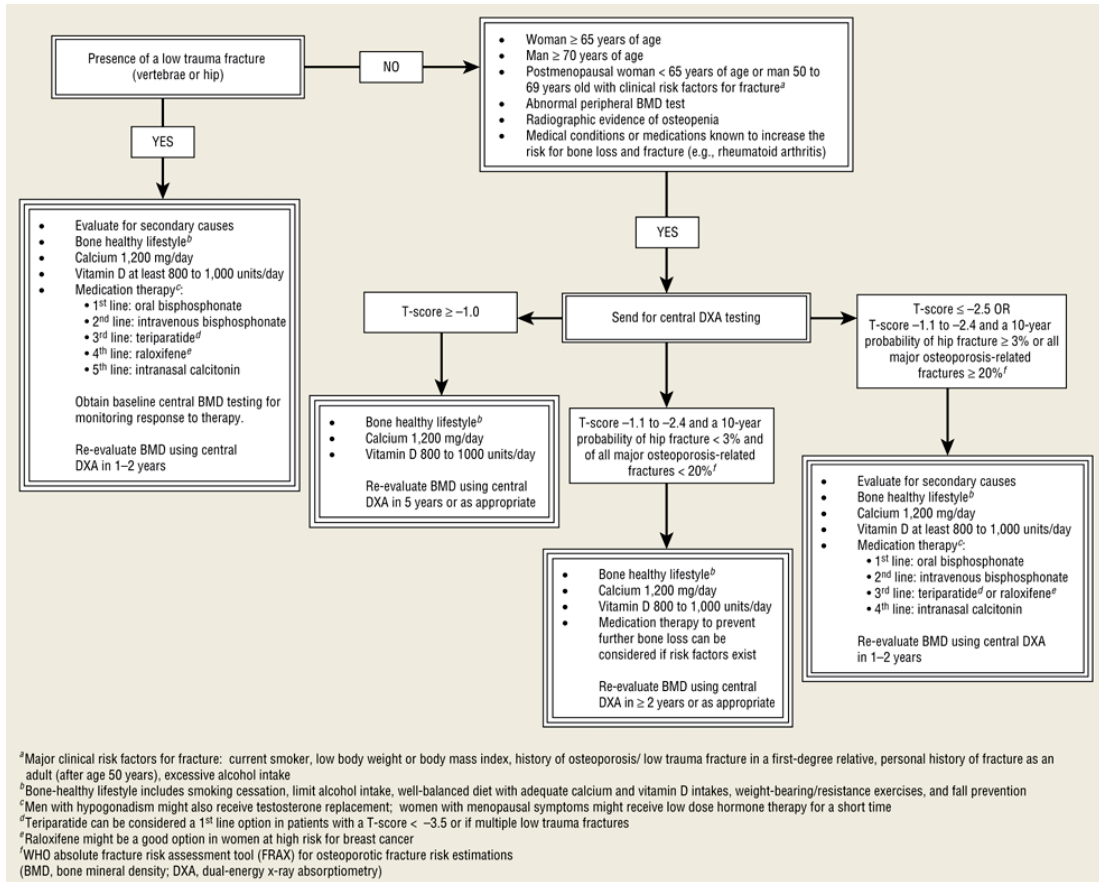
Most experts feel the vitamin D dose for 19–49 years old is too low. New Institute of Medicine recommendations were due in 2010 after this chapter was prepared.

^bU.S. Institute of Medicine of the National Academies recommends not to exceed more than 2,500 mg/day elemental calcium or 2,000 units/day of vitamin D (controversial).⁵⁶

^c2008 recommendations from the American Academy of Pediatrics.⁵⁸

^d2008 recommendations from the National Osteoporosis Foundation.⁵⁹

圖二、for the management of osteoporosis in postmenopausal women and men aged



^aMajor clinical risk factors for fracture: current smoker, low body weight or body mass index, history of osteoporosis/ low trauma fracture in a first-degree relative, personal history of fracture as an adult (after age 50 years), excessive alcohol intake

^bBone-healthy lifestyle includes smoking cessation, limit alcohol intake, well-balanced diet with adequate calcium and vitamin D intakes, weight-bearing/resistance exercises, and fall prevention

^cMen with hypogonadism might also receive testosterone replacement; women with menopausal symptoms might receive low dose hormone therapy for a short time

^dTeriparatide can be considered a 1st line option in patients with a T-score < -3.5 or if multiple low trauma fractures

^eRaloxifene might be a good option in women at high risk for breast cancer

^fWHO absolute fracture risk assessment tool (FRAX) for osteoporotic fracture risk estimations (BMD, bone mineral density; DXA, dual-energy x-ray absorptiometry)

七、參考資料

1. Joel S Finkelstein, Clifford J Rosen, Jean E Mulder . Treatment of osteoporosis in men. 2013 UpToDate
2. Harold N Rosen, Marc K Drezner, Clifford J Rosen et al. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women. 2013 UpToDate
3. Joel S Finkelstein, Clifford J Rosen, Jean E Mulder . Epidemiology and etiology of osteoporosis in men. 2013 UpToDate
4. Harold N Rosen, Clifford J Rosen, Kenneth E Schmader et al. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. 2013 UpToDate
5. Edmond Kato Kabagambe, Melissa F Wellons, Timothy O Lipman et al. Benefits and risks of caffeine and caffeinated beverages. 2013 UpToDate
6. Hegarty, May HM, Khaw KT. Tea drinking and bone mineral density in older women. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(4):1003.
7. Devine A, Hodgson JM, Dick IM, Prince RL. Tea drinking is associated with benefits on bone density in older women. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1243.
8. Matthew R Smith, MD, PhD . Side effects of androgen deprivation therapy. 2013 UpToDate.
9. Harold N Rosen, Clifford J Rosen, Kenneth E Schmader et al. Bisphosphonates in the management of osteoporosis in postmenopausal women. 2013 UpToDate.
10. Wyshak G, Frisch RE. Carbonated beverages, dietary calcium, the dietary calcium/ phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys. *J Adolesc Health.* 1994;15(3):210
11. Wyshak G. Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(6):610
12. Joseph T. DiPiro, Robert L. Talbert et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 8e . Chapter 99 Osteoporosis and Other Metabolic Bone Diseases.
13. Micromedex 2.0