

# 新 光 藥 訊

雙磷酸鹽類藥物用於先天性  
成骨不全症之探討

楊尚恩 柯榮川

## 一. 前言

先天性成骨不全症(Osteogenesis Imperfecta, OI)又稱脆骨病(brittle bone disease)，是一種罕見的遺傳疾病，主要致病原因是人體內製造第一型膠原纖維(type I collagen)的基因缺損，使得全身的骨骼強度耐受力變差、骨質脆弱而常發生骨折，俗稱「玻璃娃娃」。先天性成骨不全症目前並無治癒方式，主要以日常生活預防骨折為主，藥物治療則多為支持性療法，包括氟化物(fluoride)、抑鈣素(calcitonin)、活性維生素D3與鈣片，以增強骨質。雙磷酸鹽類藥物(bisphosphonate)使用於中度到重度成骨不全症患者的治療已有超過10年的時間，雖然雙磷酸鹽類藥物無法矯正基因缺陷，但可以提升骨骼機械強度(mechanical strength)，減少患者骨折的發生機率。

## 本期要目

- 雙磷酸鹽類藥物用於先天性  
成骨不全症之探討  
.....楊尚恩藥師 P1  
新藥介紹Olaparib (Lynparza®)  
.....何臻耀藥師 P7  
淺談急性心肌梗塞之治療  
.....詹博宇藥師 P13  
新光吳火獅紀念醫院108年02月、03月藥品  
異動總覽.....編輯室 P30  
藥物不良反應相關公告...編輯室 P31

108年4月 第158期

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。

目前台灣通報的成骨不全症患者約有150人，其中家族案例約占四分之一，為台灣罕見疾病的第六位，對家庭和社會的衝擊不容小覷<sup>1</sup>。本文將回顧先天性成骨不全症以及雙磷酸鹽類藥物用於成骨不全症之相關研究，提供讀者參考。

## 二. 先天性成骨不全症概述

人體骨質中富涵第一型膠原纖維，約佔骨頭蛋白的85-90%，是構成骨骼支架的主要物質，提供骨骼所需之韌度，而礦物質則提供骨骼所需的硬度。先天性成骨不全症主要肇因於人體中形成第一型膠原纖維(type I collagen)相關的基因COL1A1與COL1A2缺損所導致的先天性遺傳疾病<sup>2</sup>，其發生率約兩萬分之一<sup>3</sup>。患者因缺乏第一型膠原纖維導致骨質脆弱，使骨頭容易斷裂造成骨折，常合併藍色鞏膜（眼白部分

呈現藍灰色)、齒質發育不全(dentinogenesis imperfecta),以及因聽小骨硬化而造成的漸進性失聰,但患者的智能發展通常不會受到影響<sup>4</sup>。先天性成骨不全症可以在生命中任何時期被診斷,但通常在嬰兒學步期便會出現意外骨折,並在幼兒期多次骨折後被發現。傳統上,先天性成骨不全症可分為四型,但由於近年基因研究的發展,目前可將先天性成骨不全症分為八型,第一至四型與第一型膠原纖維異常有關(佔90%),第五至八型則與第一型膠原纖維異常無關(佔10%),大多原因不明。先天性成骨不全症各型之基因病變、遺傳型式及臨床表現均不相同,最輕微的為第一型,也是最常見的一型;而最嚴重的為第二型,大多在新生兒時期以前即夭折,臨床表徵詳細比較見表一。先天性成骨不全症以減少骨折與舒緩因經常骨折而產生疼痛與骨骼變形為治療目標<sup>3</sup>,除了

物理治療與復健外,傳統上成骨不全症主要以外科手術進行斷骨固定與矯正彎曲之長骨為主。由於成骨不全症之骨骼脆弱易碎,所以外科手術時常進行的方法為長骨中打入骨釘(rod fixation),加強韌性。目前藥物的治療大多為支持性療法,包括氟化物(fluoride)、抑鈣素(calcitonin)、活性維生素D3與鈣片,以增強骨質<sup>1</sup>。雙磷酸鹽類藥物用於先天性成骨不全症屬於核可外適應症(Off-label use),自90年代開始有以雙磷酸鹽類藥物治療成骨不全症,成功的增加骨密度、減少骨折的研究被發表<sup>5-8</sup>。過去20年陸續有研究指出雙磷酸鹽類藥物用於先天性成骨不全症顯著之療效,但所使用之劑量、間隔和治療時間並不盡相同,使得雙磷酸鹽類藥物用於成骨不全症之最佳的藥物選擇與劑量療程目前尚無定論。

### 三、雙磷酸鹽類藥物用於先天性成骨不全症之相關研究

雙磷酸鹽類藥物對礦質化骨骼具有高親和性,可以抑制蝕骨細胞活性,進而抑制骨骼的再吸用,提升骨骼的機械強度。雖然雙磷酸鹽類藥物並沒有辦法增加第一型膠原纖維改善骨質,但一般認為雙磷酸鹽類藥物可以增加骨骼機械強度(雖然骨質品質不佳),減少骨折的發生,因此仍被廣泛使用於中重度之先天性成骨不全症之治療<sup>3</sup>。最早被使用於先天性成骨不全症的雙磷酸鹽類藥物為pamidronate<sup>8</sup>,也是目

前最常被用來治療先天性成骨不全症之雙磷酸鹽類藥物<sup>7,9</sup>。其他雙磷酸鹽類藥物也有用於先天性成骨不全症之相關研究<sup>10-16</sup>,包含靜脈注射zoledronic acid(Zobonic<sup>®</sup>、Aclasta<sup>®</sup>)和neridronate,以及口服alendronate(Binosto<sup>®</sup>)、risedronate(Reosteo<sup>®</sup>)與olpadronate。在一篇2016年發表之統合分析研究<sup>17</sup>,共收納14篇使用雙磷酸鹽類藥物治療成骨不全症(共819人)的隨機分派研究,其中多數研究具有方

方法學上的限制(分派隱匿不明、樣本數過少、病人間基本差異大等)，使用之雙磷酸鹽類藥物包括口服 risedronate, alendronate, 和 olpadronate，以及靜脈注射 pamidronate, zoledronic acid 和 neridronate，統合分析結果發現，不論是口服或是注射劑型雙磷酸鹽類藥物，和安慰劑或未治療相比，均能改善骨質密度，但在減少骨折機率上則呈現不一致的結果，目前雙磷酸鹽類藥物用於成骨不全症之最佳的藥物選擇與劑量療程仍無定論。

Pamidronate 是最常被用來治療先天性成骨不全症之雙磷酸鹽類藥物，台灣過去曾發表兩篇以 pamidronate 治療成骨不全症的研究<sup>18, 19</sup>。第一篇發表於2008年<sup>19</sup>，回溯式分析26位曾接受 pamidronate 靜脈注射治療(30毫克/平方公尺/劑量，每月一次)的成骨不全症患者(8位男性及18位女性；年齡範圍自2.9歲至39.2歲；第一型6位、第三型7位、第四型13位)，評估在 pamidronate 治療前後，患者骨質密度、骨折頻率、身高及體重的變化。研究結果發現在接受 pamidronate 治療1年、4年、及6年之後，患者骨質密度的平均標準差分數有顯著的增加，分別自 -4.72 進步至 -3.37 (N = 26, p < 0.005)，-2.69 (N = 16, p < 0.001)，以及 -1.54 (N = 8, p < 0.005)。骨折率在治療期間有顯著的減少(自  $2.8 \pm 1.1$  次減少至  $0.6 \pm 0.6$  次, p < 0.001)，治療期間有9位患者無任何骨折發生。第二篇發表於2014年<sup>18</sup>，收納6位於子宮期或出生後一個月內曾發生骨折之成骨不全症病

患，依年齡不同而使用不同劑量之 pamidronate 靜脈注射治療(<1歲: 0.5mg/kg Q2M；1-2歲: 1mg/kg Q2M；2-4歲: 1.5mg/kg Q3M；>4歲: 2mg/kg Q3-4M)，研究結果發現所有病人之骨密度在使用藥物後前兩年均快速增長，每年平均骨折次數為0.6次。從上述研究顯示以 pamidronate 治療成骨不全症患者具有助益，可減少骨折次數及增加骨質密度，特別是針對極低骨質密度的患者而言。

除 pamidronate 之外，其他常見於治療成骨不全症的雙磷酸鹽藥物包含口服 alendronate 與靜脈注射 zoledronic acid。在一篇收納39位成骨不全症病人的隨機分派研究<sup>16</sup>。收納病人年齡為4至19歲，隨機使用安慰劑(n = 30)或 alendronate (n = 109)治療兩年，alendronate 在小於40公斤使用劑量為5mg/day，大於40公斤為10mg/day。研究結果發現使用 alendronate 可以顯著增加骨密度(51% vs 12%, P < 0.001)，但在長骨骨折發生率、骨頭疼痛與身體活動上兩者並無差異。另一篇比較 zoledronic acid 和 pamidronate 的研究中<sup>11</sup>，共收納23位年齡介於1-15歲的成骨不全症病人(60.9%為第三型)，隨機接受 zoledronic acid 或 pamidronate 治療一年，研究結果發現在治療一年後，使用 zoledronic acid 可顯著增加 lumbar spine 骨密度(67.6%, p = 0.003)，使用 pamidronate 則只有 borderline significance (51.8%, p = 0.053)，然該研究並未報導任何臨床相關結果。

## 四、結論

Pamidronate與其他雙磷酸鹽藥物相比，具有較多使用經驗以及台灣本土研究支持，同時具有骨密度改善與臨床反應結果被報導，而其他雙磷酸鹽藥物使經驗

相對不足，因此雙磷酸鹽類藥物用於成骨不全症之最佳的藥物選擇與劑量療程，仍有待未來更多研究來探討與證實。

表一、先天性成骨不全症各型之臨床表徵

Clinical features of osteogenesis imperfecta (OI) by type

Type (MIM#)	Inheritance (gene)	Severity	Fractures	Bone deformity	Stature	DI	Sclerae	Hearing loss
I (#166200)	AD (COL1A1 or COL1A2)	Mild	Few to 100	Uncommon	Normal or slightly short for family	Rare	Blue	Present in approximately 50%
II (IIA - #166210, IIB - #610854)	AD (IIA - COL1A1 or COL1A2) AR (IIB - CRTAP)	Perinatal lethal	Multiple	Severe	Severely short stature	+	IIA - Dark blue IIB - Light blue	-
III (#259420)	AD; (COL1A1 or COL1A2)	Severe	Multiple	Moderate to severe	Very short	+	Blue at birth, becoming normal with age	Frequent
IV (#166220)	AD (COL1A1 or COL1A2)	Moderate to mild	Multiple	Mild to moderate	Variably short stature	+/-	Normal to gray	Some
V (#610967)	AD (IFITM5)	Moderate	Multiple with hypertrophic callus	Moderate	Variable	No	Normal	No
VI (#610968)	AR (SERPINF1); rarely AD with parental mosaicism	Moderate	Multiple	Rhizomelic shortening	Mild short stature	No	Normal to faintly blue	No
VII (#610682)	AR (CRTAP)	Moderate	Multiple	Yes	Mild short stature	No	Normal to faintly blue	No
VIII (#610915)	AR (LEPRE1)	Lethal/severe	Multiple	Moderate to severe; bulbous "popcorn" sepiophys	Short-limbed dwarfism	No	Normal	Not reported
IX (#259440)	AR (PP1B)	Lethal/severe	Multiple	Moderate to severe	Short-limbed dwarfism	+	Blue	No
X (#613848)	AR (SERPINH1)	Lethal/severe	Multiple	Severe	Severe short stature	+	Blue	Not reported
XI (#607063)	AR (FKBP10)	Severe	Multiple	Severe	Severe short stature	No	Normal	Not reported

DI: dentinogenesis imperfecta; AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; COL1A1: collagen, type 1, alpha-1; COL1A2: collagen, type 1, alpha-2; CRTAP: cartilage-associated protein; IFITM5: interferon-induced transmembrane protein 5; SERPINF1: serpin peptidase inhibitor, clade F, member 1; LEPRE1: leucine- and proline-enriched proteoglycan 1; PP1B: peptidyl-prolyl isomerase B; SERPINH1: serpin peptidase inhibitor, clade H, member 1; FKBP10: FK506-binding protein 10.

Modified and updated from: Steiner RD, Pagan MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta. GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource, January 2005.

Graphic 78737 Version 14.0

## 五、參考資料

1. 林翔宇、林炫沛. 成骨不全症的診斷、治療與照護—台灣經驗. 台北市醫師公會會刊. 2016.
2. Marini JC, Blissett AR. New genes in bone development: what's new in osteogenesis imperfecta. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(8):3095-3103.
3. Forlino A, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. Lancet (London, England). 2016;387(10028):1657-1671.
4. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. American journal of medical genetics. Part A. 2014;164A(6):1470-1481.

5. Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton. Studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine*. 1997;76(4):266-283.
6. Bembi B, Parma A, Bottega M, et al. Intravenous pamidronate treatment in osteogenesis imperfecta. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):622-625.
7. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *The New England journal of medicine*. 1998;339(14):947-952.
8. Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal radiology*. 1987;16(5):360-363.
9. Simm PJ, Biggin A, Zacharin MR, et al. Consensus guidelines on the use of bisphosphonate therapy in children and adolescents. *Journal of paediatrics and child health*. 2018;54(3):223-233.
10. Anam EA, Rauch F, Glorieux FH, Fassier F, Hamdy R. Osteotomy Healing in Children With Osteogenesis Imperfecta Receiving Bisphosphonate Treatment. 2015;30(8):1362-1368.
11. Barros ER, Saraiva GL, de Oliveira TP, Lazaretti-Castro M. Safety and efficacy of a 1-year treatment with zoledronic acid compared with pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2012;25(5-6):485-491.
12. Bishop N, Adami S, Ahmed SF, et al. Risedronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9902):1424-1432.
13. Bishop N, Harrison R, Ahmed F, et al. A randomized, controlled dose-ranging study of risedronate in children with moderate and severe osteogenesis imperfecta. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(1):32-40.

14. Gatti D, Antoniazzi F, Prizzi R, et al. Intravenous neridronate in children with osteogenesis imperfecta: a randomized controlled study. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(5):758-763.
15. Sakkars R, Kok D, Engelbert R, et al. Skeletal effects and functional outcome with olpadronate in children with osteogenesis imperfecta: a 2-year randomised placebo-controlled study. *Lancet (London, England)*. 2004;363(9419):1427-1431.
16. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo-controlled study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(2):355-364.
17. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;10:Cd005088.
18. Lin CH, Chien YH, Peng SF, et al. Cyclic pamidronate infusion for neonatal-onset osteogenesis imperfecta. *Pediatrics and neonatology*. 2014;55(4):306-311.
19. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Chen MR, Chang CY. Intravenous pamidronate therapy in Taiwanese patients with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics and neonatology*. 2008;49(5):161-165.