

成醫藥誌

Pharmacy Forum

發行人：林 炳 文
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

類固醇引起之骨質疏鬆症 (Glucocorticoid-induced Osteoporosis, GIOP)

余蕙宏*、高淑敏

前言

類固醇因具有良好的抗發炎及免疫調節特性，故廣泛用於許多疾病的治療，例如：慢性阻塞型肺病、發炎性腸道疾患及自體免疫疾病。據統計，50 歲以上族群約有 3% 服用類固醇，80 歲以上則增為 5.2%。然而，類固醇的使用也與許多代謝性的副作用相關，包括胰島素抗性、高血壓、青光眼及骨質疏鬆；其中骨質流失所引發的骨折，為長期使用類固醇所引發最嚴重且使人失能(incapacitating)的問題。

臨床重要性

類固醇引起的骨質疏鬆症(glucocorticoid-induced osteoporosis, 以下簡稱 GIOP)，發生率僅亞於停經相關的骨質疏鬆症，同時也是藥物引起骨質疏鬆症中，最常見的種類之一。有研究指出，口服類固醇 6 個月以上病患，骨折盛行率約為 30% 至 50%。類固醇會影響骨骼的質與量，而骨質低下的結果為發生嚴重的骨折。據研究顯示，類固醇的使用者，發生骨鬆性骨折的相對危險性，為同齡未使用者的 1.71 至 2.63 倍；發生髖部骨折的相對危險性，為同齡未使用者的 2.13 至 4.42 倍。

本期要目

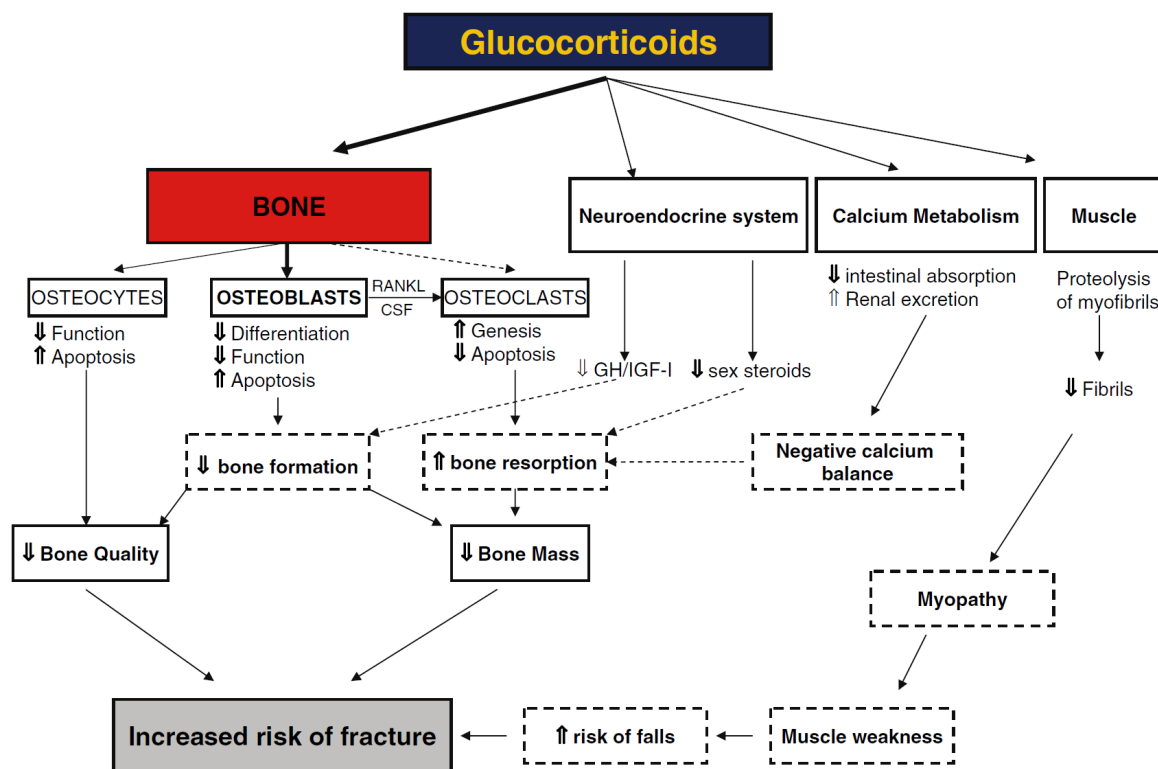
- 類固醇引起之骨質疏鬆症 (Glucocorticoid-induced Osteoporosis, GIOP) 余蕙宏、高淑敏
- 晚期非小細胞肺癌之藥物治療 施景耀
- 新藥通知 藥品諮詢組

病理機轉

GIOP 可分為兩階段，首先為骨質密度(bone mineral density, 以下簡稱 BMD)快速下降期，之後為 BMD 緩慢下降期。前者可能是由於骨質再吸收(resorption)過度所造成，後者則由於骨重塑作用(bone remodeling)減少以及骨質生成受損所致。圖一為 GIOP 之機轉。

類固醇對骨骼細胞有「直接」傷害作用，包括促進造骨細胞(osteoblast)以及骨細胞(osteocyte)凋亡、妨礙成熟造骨細胞功能、降低細胞分化為成熟造骨細胞，進而造成骨質生成降低、骨骼礦化沉積速率變慢和骨骼微損壞的累積，並且增加骨質脆弱度。另一方面，類固醇會減緩破骨細胞(osteoclast)凋亡，並藉由減少破骨細胞抑制分子(osteoprotegerin)和增加 RANK-L(receptor activator of NF- κ B ligand)的表現，延長破骨細胞的壽命，造成骨質再吸收增加的現象。除了對於骨骼細胞的直接作用，類固醇可能藉由影響性腺荷爾蒙分泌、減少腸道吸收鈣、增加腎臟排泄鈣，而間接影響骨代謝。骨質流失加上類固醇引發肌肉病變的結果，提升了骨折的機會。

* 國立成功大學臨床藥學與藥物科技研究所



圖一、類固醇導致骨質疏鬆以及骨折之機轉

擷取自 Osteoporos Int 2007;18:1319-28.

類固醇引發骨質疏鬆症之特徵

一. 骨骼副作用之起始時間

骨質迅速流失的現象，在使用類固醇的前3個月內就會開始，且用藥後的前6個月，通常是處於骨質快速流失的階段。據研究統計，在類固醇治療下，第1年骨質約流失5%；持續使用後，每年則流失1至2%；骨折的風險也在治療後3個月內急劇增加，最多可增至1.75倍，顯示類固醇之骨骼不良反應發生得相當快。而隨著治療時間的增加，骨折的發生率也會趨於穩定；在接受類固醇治療的第1年和第5年，非脊椎骨骨折的發生率分別為每100人年2人以及2.2人。其他部位的骨折，例如髖骨、脊椎及前臂骨折，也都遵循相似模式。

二. 骨質流失部位

海綿骨(包括近端股骨)及脊椎的皮質骨外緣(cortical rim)比長骨(long bones，如橈骨、

肱骨)的皮質骨，較易受到類固醇的破壞。近端股骨也容易流失，特別是在沃氏三角(Ward's triangle)，因為此處的骨骼主要由海綿骨所組成。因此，腰椎、近端股骨及腕骨，特別容易發生類固醇所導致的骨質疏鬆及骨折。而暴露於類固醇的時間一久，皮質骨則開始受到類固醇的影響，因此長骨也會變得脆弱。

三. 使用劑量與骨骼副作用

類固醇引起骨質流失與劑量有關，但即使使用等同prednisolone劑量介於每日2.5至7.5mg，脊椎骨折風險較未使用者仍增加2.5倍，因此類固醇在使用上可能無所謂「安全劑量」。隨著劑量的增加及使用時間的延長，骨折風險也隨之上升；每日使用等同prednisolone劑量大於10mg且超過90日者，髖骨及脊椎骨折風險分別增加7及17倍。

四. 投予方式與骨骼副作用

局部投予方式，如關節內注射或使用吸入型類固醇，可以降低類固醇的全身性不良反應；但使用鼻噴劑型或吸入性類固醇仍會發生骨質流失的現象，且與使用劑量及時程有關。目前評估吸入型或鼻噴劑型類固醇造成骨質流失的研究，有諸多限制，如人數少、控制組選用不適當及試驗期短。儘管使用局部類固醇的副作用較口服少，但吸入型類固醇仍有機會產生全身性的不良反應。

五. 對骨骼副作用之感受性 (Susceptibility)

英國利用一般診療研究資料庫 (General Practice Research Database, GPRD) 的研究結果發現，在類固醇的治療下，發生「骨折」的相對風險在不同年齡、性別及潛在疾病間具相似性。例如在女性及男性，髌骨骨折之風險分別為 59% 及 67%；有阻塞性肺病與有關節病變患者，在骨折方面的風險也是相當。

至於哪些特徵使類固醇使用者容易產生「BMD」變化，研究結果至今仍相當分歧。整體而言，各個年齡層間有相等機會發生 BMD 流失；且較多研究結果支持性別與 BMD 之變化無關；潛在疾病方面，罹患呼吸道疾病或關節病變，在使用類固醇後 BMD 改變的情形並無差異。從上述結果看來，類固醇造成骨折之風險以及對於 BMD 的作用，並不會受年齡、性別或潛在疾病影響。

六. 停用後骨鬆風險之回復

目前有強烈的證據顯示，類固醇所引起的骨質流失是可逆的。由類固醇所增加的骨折風險，會在停藥後 3 個月開始減少，且可能在 1 年內回復到基礎值；此現象在脊椎骨最為顯著，其他部位如髌關節及非脊椎骨的骨折風險也會減少；即使曾長期接受高劑量的類固醇治

療，停藥後骨折的機率同樣也會下降。在庫欣氏症患者，同樣有觀察到此可逆性的反應：在已無疾病活性的患者，BMD 會增加或回復至正常值；而組織型態學的研究則顯示，在這些庫欣氏症已治癒的患者，其造骨細胞的活性會迅速恢復、類骨質 (osteoid) 的面積會擴大且礦物質沉積速率會變得正常。

預防與治療

GIOP 的預防可從非藥物、生活方式的改變做起，例如：增加負重式活動 (慢跑、登階、網球...等)、戒菸及限制酒精、咖啡因的攝取量。量測身高很重要，因身高變矮可能意味著脊椎骨折的發生，而脊椎骨折更是增加未來骨折風險的因子。在開始接受類固醇治療前，建議先檢測血漿 25-氫氧基維生素 D 濃度 (25-hydroxyvitamin D)、血清肌酸酐濃度 (creatinine) 及鈣離子濃度等基礎值。因為接受長期類固醇治療後骨轉換率會降低，故量測骨代謝之生化標記並無助益。BMD 測量與脊椎骨 X 光檢查，建議用於評估患者是否發生脊椎骨骨折。

維生素 D 及鈣質補充對於骨質的維持是必須的，而雙磷酸鹽類則是 GIOP 的第一線用藥，各國對於 GIOP 的預防、治療建議及適用對象，如表一所示。在許多設計良好的臨床試驗，alendronate、residronate 及 zoledronic acid 在「甫」開始使用類固醇 (預防性試驗) 或「已」長期使用類固醇患者 (治療性試驗)，都可適度增加脊椎或近端股骨的 BMD 或抑制骨質流失，儘管這些藥物對於 GIOP 的效果 (efficacy) 不如治療停經後的骨質疏鬆症。有關雙磷酸鹽類降低類固醇骨骼不良反應的機轉，目前尚未完全理解。雙磷酸鹽類可以抑制骨質的再吸收，但是此類藥品對於骨質生成的效果卻不是非常清楚；有少數證據顯示，雙磷酸鹽類可以降低類固醇所誘導的骨細胞、造骨細胞凋亡。

因雙磷酸鹽類在使用類固醇患者所進行的試驗較停經後骨質疏鬆症患者短，且收納病人數較少，所以安全性資料較不完整。接受類固醇治療患者之共病症及用藥皆較一般族群多，因此可預見的是這類患者可能會發生較多、較嚴重的不良反應。此外，因為雙磷酸鹽類可以通過胎盤，故用在停經前女性應特別小心，以避免對胎兒骨骼造成傷害。

使用口服雙磷酸鹽類的一大問題為服藥順從度差，即使是每週或每月服用一次。接受每年一次 zoledronic acid 注射，可以避免此問題，並提供快速的骨骼保護效果。在長時間服

用類固醇患者(prednisolone 等同劑量 ≥ 10 mg，服用 90 天以上)，注射型雙磷酸鹽類可能較口服為更好的選擇：空腹時口服 alendronate 僅 0.7% 吸收率，且 alendronate 效價(molar potency)僅為 zoledronic acid 的十分之一。因此，需每週服用 70 mg alendronate 達 90 天，劑量才能等同於 15 分鐘內注射 5 mg 之 zoledronic acid。在持續服用類固醇時，若停用雙磷酸鹽類則 BMD 仍會流失；因此，通常建議在服用類固醇期間不要中斷雙磷酸鹽類的使用。

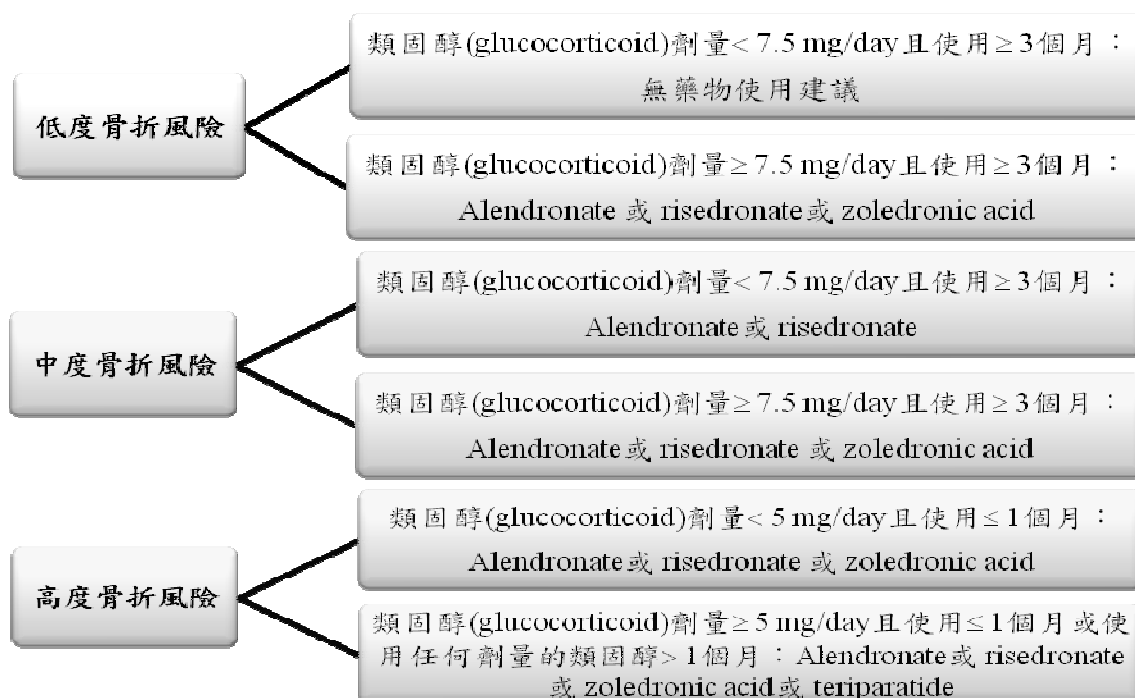
表一、各國 GIOP 治療指引

	美國風濕科醫學會	美國國家骨質疏鬆症基金會	英國倫敦皇家內科醫學院	比利時骨骼俱樂部
建議接受初級預防	Prednisolone劑量 ≥ 7.5 mg/day，使用至少3個月者	Prednisolone劑量 ≥ 5 mg/day，使用至少3個月者	年齡 ≥ 65 歲且服用類固醇至少3個月者；曾發生脆弱性骨折者(fragility fracture)	Prednisolone劑量 ≥ 9.3 mg/day，使用至少3個月者
建議接受次級預防	目前有脊椎骨折或依WHO骨折風險評估工具(FRAX)之結果加上類固醇每日劑量、累積劑量而定，如圖二	目前有脊椎骨折或 T-score = -2.5	目前有脊椎骨折或 T-score = -1.5	目前有脊椎骨折或 T-score = -1~-1.5
建議用藥	雙磷酸鹽類；teriparatide保留給高骨折風險者使用	雙磷酸鹽類；teriparatide保留給高骨折風險者使用	雙磷酸鹽類為第一線藥物，其次為 teriparatide	雙磷酸鹽類
是否建議每年進行BMD量測	是	是	是	是
鈣質以及維生素D攝取量(來自飲食及補充品)	對象：所有接受類固醇治療者。 鈣:1,200~1,500 mg/day； 維生素D: 800~1,000 U/day	對象：所有接受類固醇治療者。 鈣: 1,200 mg/day； 維生素D: 2,000 U/day	對象：低鈣質攝取量者(每天小於1g)以及維生素D缺乏者。 建議量：NA	NA

除磷酸鹽類外，美國 FDA 也核准 teriparatide 用於 GIOP 的治療。在一為期 18 個月隨機雙盲的試驗，比較 teriparatide 和 alendronate 在 GIOP 患者的效果，結果發現：teriparatide 在較短時間增加較多脊椎 BMD，且降低 90% 的骨折。每日皮下注射 teriparatide，可避免類固醇所誘導的骨細胞與造骨細胞凋亡、造骨細胞數目下降、骨骼生成減少及骨骼強度變弱。但 teriparatide 的效果有時會被高劑量的類固醇削弱；於每日服用

15 mg prednisolone 患者，其腰椎骨質生成的速度較每日服用小於 5 mg prednisolone 者慢。而 teriparatide 的缺點為花費較高及可能造成高鈣血症的危險。

另一具有潛力的治療選擇為 denosumab，為 RANKL (nuclear factor- κ B ligand)的人化單株抗體(humanized monoclonal antibody)，目前美國 FDA 已核准於停經後患有骨質疏鬆的女性，用來預防脊椎骨、非脊椎骨及髌骨骨折；但目前未核准用於治療 GIOP。



圖二、美國風濕科醫學會之GIOP預防建議

結論

GIOP 是次發性骨質疏鬆最常見的原因，且會造成骨折風險增加。在病理機轉方面，類固醇對於造骨細胞及骨細胞的功能有不良影響，且會增加破骨細胞的壽命。GIOP 可藉由雙磷酸鹽類的使用達到部分預防效果，但口服雙磷酸鹽類的問題在於服藥順從性差；teriparatide 增加 BMD 的效果優於口服雙磷酸鹽類，然此藥花費較高。近來，對於 GIOP 病

理生理學有更多瞭解，因而有較新治療藥物 denosumab 的研究；未來希望此藥可用於接受類固醇療法的患者，以期降低 GIOP 之發生率並提升此類患者的生活品質。

參考文獻

1. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced

- osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
2. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007;18:1319-28.
 3. Compston J. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:82-8.
 4. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011;365:62-70.