

從實證醫學觀點談骨質疏鬆症診斷及鈣片 治療之爭議

Evidence-based Medicine : Diagnosis of Osteoporosis and Therapeutic Efficacy of Calcium

連義隆
台大醫院婦產部

案 例

案情摘要

個案為 71 歲女性，有運動時呼吸困難、哮喘、粘稠痰液、慢性膝關節疼痛等症狀，經診斷為慢性支氣管性氣喘、心房纖維顫動、慢性退化性關節炎，病人曾分別於民國 88 年 8 月 9 日及 90 年 1 月 11 日接受兩次骨質密度測定檢查，檢查儀器為骨質密度儀 (DOVE OSTEOANALYZER SXA – 2000)，檢查部位為跟骨，檢查結果分別顯示 T – score < - 3.6 及 < -3.7，經診斷為骨質疏鬆症第四度，於 89 年 11 月接受 calcium citrate 950mg 1# bid 30 天之治療。

健保局予以核刪鈣片費用，理由為：本案所附資料為跟骨的骨質密度檢查，易造成過度判斷，且病歷並未顯示病人有關骨質疏鬆主訴症狀之記載，顯見 calcium citrate 是由跟骨檢查所衍生之用藥，非因病情所需之必要藥物治療。申請人不服，向爭審會提請審議。

審定結果

申請審議駁回。

審定理由

骨質疏鬆症應以雙能量 X 光吸收測量儀 (dual energy X-ray absorptiometry, 簡稱 DEXA 或 DXA) 檢查腰椎及兩側髌骨作為診斷依據，以超音波式骨密度檢查，或其他部位之單光子 (single photon absorptiometry, 簡稱 SPA) 或雙光子 (dual photon absorptiometry, 簡稱 DPA)，或由 SPA 改

良成單能量 X 光吸收測量儀 (single energy X-ray absorptiometry, 簡稱 SEXA 或 SXA)，誤差度約在 2–3%，精確度比不上 DEXA (誤差度約 1%)，因此針對個人之診斷宜以 DEXA 為準，其他方法或適合作為大規模人口篩檢性檢查，而要進入確定之治療療程，則宜做 DEXA 來做為追蹤治療前、後之變化，以確定治療之效果。檢測跟骨部位 (以 SXA 方法) 誤差值較大，不適合作為診斷依據。且本案開藥時間距檢測報告時間過長 (開藥時間為 89 年 11 月，骨密度檢查時間為 88 年 8 月)。

依健保法之基本精神，用藥是治療疾病，本病人宜先施以衛教，經由飲食指導攝取足夠鈣質，無須逕予使用鈣片。

問題與討論

骨質疏鬆症檢查及治療現況

目前健保局對骨質疏鬆之診斷原則是依據世界衛生組織 (WHO) 之規定，以 T-score 檢查結果為指標，如果 T-score 值 ≥ -1 ，則可視為正常，如果 T-score 介於 -1 和 -2.5 之間，則屬骨質缺乏症 (osteopenia)，T-score ≤ -2.5 ，則為骨質疏鬆症 (osteoporosis)。T-score 需以 DEXA 的方法來測定。至於應測定脊椎骨 (以腰椎為代表)，髌關節 (以股骨頸為代表)，腳跟骨，或前臂橈骨，健保局目前並沒有明確之規範，這可能產生一些困擾，因為全身不同骨骼部位，骨質流失的程度不一定相同，因此，同樣以 DEXA 方法，測定脊椎骨，股骨頸，腳跟骨，橈骨，所得出的 4 個 T-score 值，可能分別屬於三種結果，即上述之骨質疏鬆症，骨質缺乏症，或正常，而是否所有測定的部

位都要符合 T-score 值 ≤ -2.5 ，才算列入骨質疏鬆症，或者只要有任何一個部位的 T-score 值是 ≤ -2.5 ，即可列入骨質疏鬆症的給付範圍，依筆者淺見，傾向於後者，但要以較精確的 DEXA 方法，且要有良好的儀器品管。

骨密度測量之適應症：

1. 內分泌失調可能加速骨質流失者(限副甲狀腺機能過高需接受治療者，腎上腺皮質醇過高及腦下腺機能不全影響鈣代謝者)。
2. 非創傷性骨折者。
3. 五十歲以上或停經後婦女正接受骨質疏鬆治療追蹤者。

如果需要再次施行骨密度檢查者，間隔時間至少應為壹年以上，而且最多以三次為限。至於一般之篩檢性檢查，目前尚未列入健保給付範圍。

健保局對骨質疏鬆症治療藥物使用原則之規定如下：

激素及影響內分泌機轉藥物

一. Raloxifene HCL(如 evista 60mg tablet) (90/4/1)

- (1) 需同時符合下列各項規定者：
 - ① 停經後婦女且有使用荷爾蒙療法(hormone therapy)之特殊禁忌症者。
 - ② 骨質疏鬆症(T-score ≤ -2.5)患者，或患有脊椎壓迫性骨折或髕骨骨折病患(需於病歷詳細記載)。
- (2) 每日最大劑量 60mg。
- (3) 本藥品不得併用 alendronate、bisphosphonate、calcitonin 類及雌激素等藥物。

二. 抑鈣激素製劑 (salmon calcitonin nasal spray, injection)(85/10/1)

限惡性疾病之高血鈣症或變形性骨炎(Paget's disease)或骨質疏鬆症引起之骨折。

三. Alendronate(如 fosamax)(91/7/1)

- (1) 需同時符合下列規定者：
 - ① 停經後婦女患有脊椎壓迫性骨折或髕骨骨折者。
 - ② 血清肌酸酐小於或等於 1.6mg/dl 之患者。
- (2) 本藥品不得併用 bisphosphonate、calcitonin、

raloxifene 及活化維他命 D3 等藥品。

代謝及營養劑

一. 活性維生素 D3 製劑(如 alfacalcidol、calcitriol) 限下列病患使用(91/7/1)：

- (1) Vit.D 依賴型佝僂症或低磷血佝僂症之病例(應檢附醫學中心之診斷證明)。
- (2) 副甲狀腺機能低下(應檢附病歷影本)。
- (3) 慢性腎不全引起之低血鈣症病例，並限腎臟功能失調(即 BUN 值 80mg/dl 以上或 creatinine 值 4.0mg/dl 以上或 PTH-i 大於正常值三倍以上)，血中鈣濃度在 10.5mg/dl 以上之病例不可使用。
- (4) 停經後婦女患有脊椎壓迫性骨折或髕骨骨折病患。
- (5) 本藥品不得併用 bisphosphonate、calcitonin、raloxifene 及 alendronate 等藥品。

二. 口服鈣質補充劑(89/2/1)

- (1) 骨質疏鬆症或軟骨症患者。
- (2) 高磷酸鹽血症或低血鈣症。
- (3) 長期使用醣皮質類固醇患者。
- (4) 腎衰竭患者。

實証醫學探討(一)

關於骨密度(bone mineral density, 簡稱 BMD)的測量，以那一種工具測量患者的什麼部位，對骨質疏鬆的診斷最為準確？

骨密度測量儀(bone densitometer)是測量患者有否骨質疏鬆症(osteoporosis)或骨質缺乏症(osteopenia)的重要工具，骨密度測量儀依測定的部位可分為中央骨密度測量儀(central bone densitometer)及周邊骨密度測量儀(peripheral bone densitometer)。前者主要是測定脊椎骨(例如第二至第四節腰椎，L₂₋₄)和髕骨的骨密度，後者則測定跟骨(calcaneus)及橈骨(radius)的骨密度為主。

雙能量 X 光吸收測量儀(dual energy X-ray absorptiometry, 簡稱 DEXA 或 DXA)是測量骨密度，診斷骨質疏鬆症最精確而實用的方法[1-2]。DEXA 的優點如下：

1. 快速：若使用最先進的儀器，DEXA 檢查只需 3~6 分鐘就可得知正確的結果。
2. 準確性高：誤差小(在 1%以內)，並且可以在前後兩次不同時間的檢查(例如治療前，治療後的兩次測定值比較)，測出低於 3~5%的骨質密度變化。
3. 輻射劑量很低：約只有 0.02 mrem (照一張胸部普通 X 光大約 40 mrem 的劑量)。
4. 可用於測定脊椎骨，髖骨(中央型儀器)；也可以測腳跟骨，指骨，橈骨，屬於周邊型 DEXA 儀器(pDEXA, peripheral dual energy X-ray absorptiometry)，這是一種精簡，可攜帶的儀器。

DEXA 一般安置在醫院中，最常用來測量腰椎(第二至第四節)，即 Lumbar spine 2-4(簡稱 L₂₋₄)的骨密度，和股骨頸(femoral neck)，前者是骨質變化最敏感的指標，對治療效果的追蹤評估也最正確；後者則是預測髖部骨折的最佳參考指標，而髖部骨折常造成老年人嚴重的併發症，根據台大蔡克嵩教授的發表資料[3]，台灣地區 65 歲以上老年人每十萬人每年發生髖部骨折有 203 人，而 1 年內的死亡率可達 30%，估計因而耗費之直接、間接社會與醫療成本每年可達新台幣 40 億元[4]。髖部和脊椎骨的骨折均和低骨質密度明顯相關，使用 DEXA 來做基準骨質密度測量(baseline bone density measurement)是必要的，且可在治療一段時間後，再做 DEXA 之測定，以比較治療的效果。

定量式電腦斷層攝影(quantitative computerized tomography, 簡稱 QCT)，也可以用來測定脊椎骨及股骨頸的骨密度，但儀器昂貴，費用高，受測者也暴露在遠比 DEXA 為高的輻射劑量下，因此並不如 DEXA 方法實用(同時 QCT 之誤差率達 3~5%左右，也比 DEXA 高)[5]。

定量式超音波(quantitative ultrasound, QUS)可用來測定腳跟骨(calcaneus)的骨密度，以 QUS 或 DEXA 二者來測量骨密度，做為髖骨折及脊椎骨折的相對危險性評估，如表(一)所示[6]。

由表一可看出，要預測髖骨骨折的危險性時，DEXA 測全髖骨最好(2.7)。要預測脊椎骨骨折的危險性時，DEXA 測脊椎骨最好(2.4)。

表一：不同方法測量不同部位對預測髖骨及脊椎骨骨折之相對風險(relative risk)

測量方法及部位	髖骨骨折	脊椎骨骨折
DEXA 全髖骨	2.7	1.6
QUS 腳跟骨	2.0	1.7
DEXA 脊椎骨	1.6	2.4

表二：骨密度測定儀和測量部位

名稱	通常測量部位
雙能量 X 光吸收測量儀	
中央型(DEXA)	脊椎骨，近端股骨，全身
周邊型(pDEXA)*	前臂骨，腳跟骨
單能量 X 光吸收測量儀 (SEXA or SXA)*	腳跟骨
定量式電腦斷層攝影術	
中央型(QCT)	脊椎骨，近端股骨
周邊型(pQCT)	前臂骨，腳跟骨
定量式超音波檢查(QUS)	腳跟骨

*pDEXA 是取代 SXA(本文前面討論病例之檢查方式)的儀器，因為 SXA 的精確度及實用性均比不上 pDEXA。

以不同的方法測定骨密度，做為骨質疏鬆症的治療追蹤有二個必備的條件[6]：

- 一. 測量部位對治療有所反應(responsive)。
- 二. 測量準確度決定測量值所需的改變量。
 1%準確度 = 需 2.8%測量值改變量。
 3%準確度 = 需 8.4%測量值改變量。

目前超音波測量無法符合上述二個條件，很少文獻報告顯示超音波的腳跟骨測量對治療有所回應，因此在治療追蹤方面，DEXA 比 QUS 來得恰當。但超音波檢查成本低、可攜帶且沒有輻射暴露，可做為社區中篩檢(非診斷)骨質疏鬆症的理想工具，選取「異常」個案供 DEXA 做治療追蹤。

其他檢查骨密度的方法有周邊定量式電腦斷層攝影(pQCT)，測量手腕或手部的骨質密度等，表二中列出骨密度測定儀的類型及通常測量的部位。

台大醫院婦產科曾以 DEXA 的方法，測量 214 位 40 至 69 歲的停經後婦女之脊椎骨(腰椎，L₂₋₄ 骨密度)，發現 40 歲以後，婦女的骨密度逐年降低，而 50 歲以後降低更為明顯[7]，可見年

齡高的女性，尤其是停經後(或早發性停經)，是罹患骨質疏鬆症的高危險群；其他骨質疏鬆症的危險因子包括有：1.家族有骨質疏鬆症的病例；2.有過骨折病史；3.食物中鈣質攝取不足；4.缺少運動；5.吸煙，飲酒多，咖啡過量等不良生活習慣；6.體重太輕；7.使用藥物較長時間，如類固醇，甲狀腺素，抗癲癇藥物等[8]。

下列原則是做骨密度檢測(及那一個部位)的參考原則：

1. 如果經過評估並無上述任何骨質疏鬆的危險因子，可以選擇較便宜的周邊篩檢性檢測，例如 pDEXA 或 pQUS，如果篩選結果顯示骨質密度過低，並擬採取較積極的藥物治療時，則可再用更精確的中央型 DEXA 來進一步做確定的診斷。如果擔心身體某一部位的骨骼有骨質疏鬆情形，則選擇最能精確量度該部位的測定儀器；如果是擔心身體任何一部位的骨質疏鬆症會造成骨折的危險性，則最好的方法是用 DEXA 測定股骨頸(femoral neck)的骨密度。
2. 如果評估發現有多項骨鬆症的危險因子，或者還有過骨折的經歷，65 歲以下的婦女應以 DEXA 做脊椎骨的骨密度；而 65 歲以上之婦女髖部骨折機率越來越高，則宜以 DEXA 方法測定髖部(股骨頸)的骨密度。DEXA 能精確地測量不同部位的骨密度，同時對一個以上的部位做骨密度測定是合適的，因為同一個人的骨密度在某部位可能正常(T-score ≥ -1)，而其他部位可能是骨質缺乏症(osteopenia, T-score 介於-1 和-2.5 之間)，也可能是骨質疏鬆症(osteoporosis, T-score ≤ -2.5)。
3. 如果已診斷出有骨質疏鬆症，則宜以 DEXA 測定髖部、脊椎骨和手腕的骨密度，因這些位置是最常發生骨折的地方。並且以同一部儀器，測同一部位的骨密度(以減少誤差)，定期檢查(例如 1 至 2 年)是最可靠的方式，尤其若在積極服用雙磷酸鹽(biphosphonates)，或鈣穩定(evista)及鈣片治療者，以 DEXA 測定脊椎骨來追蹤治療的成效是最好的。

表三：不同年齡、性別之鈣質攝取量(NIH)

年齡、性別	建議鈣攝取量(每天)
11 至 24 歲，男和女	1200-1500 毫克
女性	
25 至 50 歲	1000 毫克
50 歲以上至 65 歲 (有補充雌激素)	1000 毫克
(沒補充雌激素)	1500 毫克
65 歲以上	1500 毫克
懷孕或哺乳期	1200-1500 毫克
男性	
25-65 歲	1000 毫克
65 歲以上	1500 毫克

4. 當懷疑有次發性骨鬆症時，例如因副甲狀腺功能亢進而流失骨質時，則因流失的多為皮質骨的骨質，使用 pDEXA 測定前臂骨將是較好的選擇(前臂骨多由皮質骨組成)。

實証醫學探討(二)

給予停經後的女性鈣片，是否能減緩其骨密度下降速度，並進而降低因骨質疏鬆所引起之骨折發生率？若健保給付全國停經後的婦女鈣片費用，從社會的觀點是否符合經濟效益？

骨質疏鬆症常見症狀包括駝背，身高變矮，疼痛(發生骨折部位會感到劇痛)，腰酸背痛(早期可能局限某部位，後來可能散佈全身)，脊椎或關節變形(指骨折部位)，及行動能力受限，甚至無法行動等。

骨質疏鬆症的最重要防治目標為避免發生骨折，因此需從保健骨骼品質與預防跌倒做起，所以兼顧運動和營養，必要時再加上藥物治療，且防範跌倒避免骨折，才可達到明顯效果[9]。

美國 NIH(National Institutes of Health)建議的每天鈣攝取量如表(三)所示：

依台大醫院蔡克嵩教授之發表論文資料[3]，台北地區 40 至 70 歲人口，每天鈣攝取量為 640 ± 200 毫克，對照表格(三)之建議量，顯然是偏低而不夠的。又，北美更年期學會的共識[10]，指出足夠量的鈣質攝取(加上適當量的攝取維他

命 D 以促進鈣質吸收)明顯地能減少骨質流失，增加骨質密度，及減少骨折的危險，至少 1200 毫克是需要的，但也建議不要超過 2500 毫克。Nordin 等[11]曾針對 20 餘篇以鈣片治療停經後的婦女，評估其是否能減緩骨質流失之隨機臨床試驗作一系統性回顧。幾乎所有的研究結果均顯示：以給予鈣片的方式增加鈣質的攝取，多少能提供些微的益處。服用鈣片的婦女在上肢、脊椎及髖骨等處，骨密度下降的速度要比未服用鈣片的婦女顯著來的低。在另一篇大型研究對 65 歲以上的老年人(數目=3270)，每天補充 1200 毫克鈣質及 800 IU 維他命 D 者，比沒有補充者，減少 43% 的髖骨骨折率[12]。

有關鈣質攝取的來源有三：自然食物，加強鈣質營養素的食物，以及鈣質補充劑(鈣片)。

由自然食物中得到鈣質來源是最為理想的，因為含有較高鈣質的食物同時也含有其他必要的營養素。提高鈣質的攝取量，最好的做法是在三餐中納入富含鈣質的食物。牛奶和其他乳製品，例如優格或乳酪，都含有多量鈣質。研究指出[2]，從食物攝取鈣質比服用鈣質補充劑效果好，這是因為食物尚含有其他重要養份。來自食物中的鈣質可以降低高血壓和腎結石的風險，但鈣質補充劑就比較沒有這些功效。其他富含鈣質食物如沙丁魚或鮭魚(均為罐裝，帶骨)，小魚乾，黑芝麻，水果如柳橙汁(經過鈣質強化處理)，大豆(煮熟)，豆漿(經過鈣質強化處理)，同時多吃蔬菜，水果和五穀雜糧類食物，也有益骨骼健康。

未能從飲食中得到足夠鈣質的人，可能需要服用鈣質補充劑，停經後婦女未服用雌激素者需特別加強由食物中來攝取鈣質，若攝取不足時，醫師通常建議服用補充劑，以降低骨質流失的速度。在此要提出的是，有腎結石病史的人，應該在服用任何鈣質補充劑前，先與醫師討論。攝取太高量鈣質(尤其是經由鈣質補充劑攝取)，有可能提高罹患攝護腺癌的風險。

防治骨質疏鬆症最終目標是要避免髖部骨折(hip fracture)，所有治療骨質疏鬆症的藥都要能減少骨折發生率才有意義，鈣片固然是治療骨質疏鬆症，減少骨折發生率的重要藥物之一，然而，以健保有限的醫療資源，能由自然食物(尤

其是富含鈣質者)來攝取足夠鈣質，仍是優先建議的可行方式(例如牛奶，乳製品不但含豐富鈣質，也有其他提高骨質密度所要的營養素)，此外，藉由正確的衛教，提醒病人注意日常生活的許多細節，小心避免跌倒(有骨質疏鬆症者，如能預防跌倒，也可降低頗多骨折機率)，並規律的日常運動(安全的，可以促進平衡感而不會有運動傷害者)等，均是加強骨質，避免發生骨折的重要方法。因此，單純給予停經後婦女鈣片，是否符合經濟效益，仍有待進一步本土性之研究和評估。

推薦讀物

1. 姚維仁、梁仁英：骨質疏鬆症之診斷方法。Cont Med Edu 1995;5:654-5。
2. Hodgson S: Mayo clinic on osteoporosis。美國梅約醫學中心—天下生活出版，2004。
3. Tsai KS: Osteoporotic fracture rate, bone mineral density, and bone metabolism in Taiwan。J Formos Med Assoc 1997;96:802-5.
4. Tsai YJ, Lin HS, Chou LP, et al: A pilot study on health sector priority review — by retrospective study on the elderly hip fracture in Taiwan(Monograph)。Taichung: Taiwan Provincial Institute of Family Planning 1997.
5. 蔡克嵩：骨質疏鬆症。台大內科學講義 2003;2:593-9。
6. 王培東、涂醒哲：骨質疏鬆症診斷工具的最新進展。台灣醫界 1999;42:22-4。
7. Chow SN, Huang CC, Lee YH: Demographic characteristics and medical aspects of menopausal women in Taiwan。J Formos Med Assoc 1997;96:806-11.
8. 顏兆熊：骨質疏鬆症(1)— 診斷與篩檢。當代醫學 2003;30:471-7。
9. 楊榮森：骨質疏鬆症。健康世界叢書(75)，2001。
10. Heaney RP, Hughes BD, Gallagher JC, et al: The role of calcium in peri-and postmenopausal women: consensus opinion of

- The North American Menopausal Society.
Menopause 2001;8:84-95.
11. Nordin BE: Calcium and osteoporosis.
Nutrition 1997;13:664-86.
12. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al:
Vitamin D3 and calcium to prevent hip
fracture in elderly women. N Engl J Med
1992;327:1637-42.