

# 慢性腎臟病患的骨質疏鬆症治療

施得恩<sup>1,4</sup> 吳至行<sup>3</sup> 楊倫欣<sup>2,3</sup> 王明誠<sup>4</sup>

郭綜合醫院 <sup>1</sup>腎臟內科 <sup>2</sup>家庭醫學科  
國立成功大學醫學院附設醫院 <sup>3</sup>家庭醫學部 <sup>4</sup>內科部腎臟內科

## 摘要

骨質疏鬆症 (osteoporosis) 是一種造成骨骼強度減低的骨骼疾病。慢性腎臟病 (chronic kidney disease, CKD) 則因腎功能降低導致礦物質與骨骼代謝異常使得骨骼代謝轉換 (bone turnover)、礦物化 (mineralization) 及骨量 (volume) 有複雜的變化及異常的系統性疾病 (CKD-mineral and bone disorders, CKD-MBD)。慢性腎臟病患比一般人更易有骨質疏鬆症。當骨質疏鬆症及慢性腎臟病導致礦物質與骨骼代謝異常的系統性疾病同時存在時，則骨折的危險性會增加，其相關的併發症及死亡率也增加。對於慢性腎臟病患的骨質疏鬆症藥物治療仍未有足夠的研究證實其治療的效果及安全性。本篇文章主要回顧目前對慢性腎臟病患骨質疏鬆症的治療。

**關鍵詞：**骨質疏鬆症 (Osteoporosis)  
慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)  
雙磷酸鹽類 (Bisphosphonate)  
副甲狀腺素 (Parathyroid hormone)  
選擇性雌激素接受器調節劑 (Selective estrogen receptor modulator)

## 前言

隨著人口的老化，骨質疏鬆症(osteoporosis) 已是全球重要的疾病之一。臨床上骨質疏鬆症會導致骨折及其併發症，除了急性期的醫療費用外，亦將耗費極大的人力及社會資源。據估計在美國有超過一千萬的人有骨質疏鬆症，每年有超過一百五十萬人因骨質疏鬆症導致骨折，而每年花費在骨質疏鬆症及相關的骨折超過美金一百四十億<sup>1-3</sup>。全球則有超過兩億的人有骨質疏鬆症，每年發生髖部骨折的次數，估計從1990年約一百六十六萬次，每年約增加1-3%，

至2050年時估計將高達約六百二十六萬次，其中亞洲人佔約將近一半<sup>1,4,5</sup>。而髖部骨折後的第一年死亡率高達20%；有40%的人因髖部骨折無法獨立行走，60%的生活起居需要協助<sup>6,9</sup>。

在台灣，根據研究指出從1996年至2000年這五年當中，50歲以上男性髖部骨折的發生率是每十萬人有225人，50歲以上女性則是每十萬人有505人，這樣的高發生率居全華人地區之冠，和美國白人相當<sup>10</sup>；2002年，台灣65歲以上男性每年髖部骨折約為5000例，女性則約為8000例<sup>11</sup>。1997年至2001年五年間，我國健保平均每

年花在骨折之住院醫療費用共計六十億台幣，而髖部骨折約佔十三億台幣<sup>12</sup>。在台灣，依健保資料顯示，發生髖部骨折的老人，一年內死亡率男性約為22%，女性約為15%<sup>13</sup>。

一個人終生因骨質疏鬆症導致骨折的機會，女性有30-50%，男性有15-30%<sup>14-17</sup>。而慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD）患者有骨質疏鬆症的比例、骨折的風險及骨折後產生的併發症及死亡率比一般人口更高<sup>2,14</sup>。研究顯示洗腎病人的骨折風險度約為正常人的四倍<sup>18</sup>；NHANES III的報告也指出腎功能中度至重度不全者的髖骨骨折風險也比正常腎功能者多了兩倍<sup>19</sup>。因此在慢性腎臟病患者之骨質疏鬆症的診斷及防治就顯得格外的重要，可惜的是目前在這一部份仍未有一致性之結論。本篇文章主要回顧慢性腎臟病患者骨質疏鬆症防治上的建議。

## 一般病患骨質疏鬆症之治療

### 一、非藥物部份

根據研究指出足夠的鈣質及維生素D攝取可以有正向的鈣平衡並減少骨質的流失，但是在減少骨折的發生率方面目前則沒有一致性的結果<sup>20-23</sup>。在鈣質的攝取方面一般建議每天約1000-1200 mg（包含食物及補充劑），隨著年齡、性別、種族及同時合併的疾病等所建議的劑量也有所不同，若是五十歲以上病患則建議的劑量會稍多一些，每天約1200 mg（包含食物及補充劑），停經後婦女則建議每天約1200-1500 mg（包含食物及補充劑），目前建議每天不要超過2000 mg（包含食物及補充劑）<sup>24-25</sup>。在維生素D的攝取方面目前則建議每天約400-800 IU，五十歲以上病患建議至少每天約800-1000 IU<sup>24</sup>。若有維生素D不足時所需的劑量則應更高，目前建議補充的維生素D種類以cholecalciferol（維生素D<sub>3</sub>）較ergocalciferol（維生素D<sub>2</sub>）為適合，因較能有效增加25-hydroxyvitamin D（25(OH)D，25氫氧化維生素D），但目前也有研究顯示兩者效果相當<sup>26-28</sup>。在補充鈣質及維生素D時應定期追蹤血鈣以防高血鈣症之發生。

飲食上除了鈣質及維生素D的攝取及補充外，

充足均衡的營養也是很重要的。非藥物治療的部份尚包括避免菸酒、適度的負重式運動如散步、慢跑等都有助於防止骨質疏鬆的發生。預防跌倒也是很重要的議題，包括保持患者肌肉的力量及協調性、平衡感，無障礙的環境，所使用的藥物如肌肉鬆弛劑、降血壓的藥物等都是應小心的部份。

### 二、藥物治療部分

主要包括雙磷酸鹽類(bisphosphonate)、選擇性雌激素接受器調節劑(selective estrogen receptor modulator, SERM)、人工合成的副甲狀腺素(parathyroid hormone)、抑鈣激素(calcitonin)、鋇化合物(Strontium)及雌激素(estrogen)等。目前衛生署核准的骨質疏鬆症藥物種類、適應症、常見副作用及注意事項如表一。其中最常使用的就是雙磷酸鹽類這類藥物，其對骨頭有抗分解及抗骨再吸收(anticatabolic、antiresorptive)作用，為骨質疏鬆症治療的主要藥物。有四種藥物用於骨質疏鬆症的治療包括alendronate、risedronate、ibandronate及zoledronic acid。目前最常使用alendronate及risedronate(後者尚未在台灣上市)，因為這兩者皆已證實能增加骨質密度及減少脊椎骨及非脊椎骨之骨折<sup>29-36</sup>，且每週服用一次即可，長期使用的安全性及效果也已證實<sup>37,38</sup>。若病患無法忍受口服錠的副作用時，則可考慮靜脈注射的雙磷酸鹽類如ibandronate及zoledronic acid，這兩種藥物亦可增加骨質密度及減少骨折的發生，但目前仍未證實長期使用是安全且有效的，ibandronate在非脊椎骨之骨折的減少也未證實<sup>39-43</sup>。若為停經後婦女亦可考慮使用raloxifene（SERM），較嚴重者或治療失敗者可考慮使用人工合成的副甲狀腺素治療。

Raloxifene 是一種選擇性雌激素接受器調節劑，為新一代之類雌激素。與雌激素不同的是其主要作用是針對在骨骼內之雌激素接受器上，對骨頭有抗分解及抗骨再吸收作用，故可減少骨質流失，增加骨質密度，有效降低脊椎骨骨折發生率，且無乳房及子宮方面的副作用，但無法消除停經症候群的症狀。對於骨頭方面的療效比雙磷酸鹽類之藥物為弱且可能會增加靜脈

表一：衛生署核准的骨質疏鬆症藥物種類、適應症、副作用及禁忌症

藥物	藥物類別及主要作用機轉	劑量	適應症 <sup>1</sup>	副作用及可能的危險性	禁忌症或不建議使用之情況 <sup>2</sup>
Alendronate 如Fosamax 福善美	雙磷酸鹽類 抗骨再吸收	70毫克/每週 (10毫克/每天)	治療停經後婦女、 男性骨質疏鬆症	上消化道症狀如消化不良、噁心、吞嚥困難、食道炎，胃潰瘍等。骨骼、關節或肌肉疼痛。類流感症狀，顎骨壞死(osteonecrosis of jaw)，腎毒性(這些較常發生在靜脈注射)。皮疹、搔癢、罕見嚴重的皮膚反應。	對此藥過敏。低血鈣。無法配合服用此藥物的注意事項 <sup>3</sup> 。明顯已有上消化道問題。肌酸酐廓清率<30-35 ml/min。
Risedronate 如Actonel 愛骨泰(未上市)	雙磷酸鹽類 抗骨再吸收	5毫克/每天 (35毫克/每週)	治療及預防停經後 婦女和類固醇性之 骨質疏鬆症	同上。	同上及不規則性過度製造calcitriol疾病 <sup>4</sup> 。
Ibandronate 如Bonviva 骨維壯	雙磷酸鹽類 抗骨再吸收	3毫克/每三個月 靜脈注射 (2.5毫克/每天)	治療停經後婦女骨 質疏鬆症	同上。	同上及不規則性過度製造calcitriol疾病 <sup>4</sup> 。
Zoledronic acid 如Aclasta 骨力強	雙磷酸鹽類 抗骨再吸收	5毫克/每年 靜脈注射	治療停經後婦女骨 質疏鬆症	同上。	同上及不規則性過度製造calcitriol疾病 <sup>4</sup> 。
Alendronate + 維生素D <sub>3</sub> 如Fosamax Plus 福善美保骨錠	雙磷酸鹽類 +維生素D <sub>3</sub> 抗骨再吸收	70毫克 + 2800 IU /每週	治療停經後婦女、 男性骨質疏鬆症	同上。	同上及不規則性過度製造calcitriol疾病 <sup>4</sup> 。
Raloxifene 如Evista 鈣穩	選擇性雌激素 接受器調節劑 抗骨再吸收	60毫克/每天	治療及預防停經後 婦女骨質疏鬆症	熱潮紅，噁心，靜脈栓塞，腿部痙攣，中風。	已知或可能懷孕。已有或曾有靜脈栓塞。對此藥過敏。
Estrogen 如Premarin 普力馬林	雌激素 抗骨再吸收	0.625毫克/每天	治療及預防缺乏雌 激素引起之骨質疏 鬆症	乳癌，中風，靜脈栓塞，冠狀動脈疾病，子宮內膜癌，陰道出血，膽結石。	對此藥過敏。已知或懷疑有懷孕、乳癌、雌激素相關癌症。血管栓塞疾病。不明生殖道出血
Calcitonin 如Miacalcin 密鈣息	抑鈣激素 抗骨再吸收	200 IU 噴鼻/每天	治療停經後婦女骨 質疏鬆症	鼻塞，流鼻水，流鼻血，噁心，頭痛，背痛。	對此藥過敏。
Teriparatide 如Forteo 骨穩	副甲狀腺素 骨頭合成	20 μg 皮下/每天	停經後婦女及男性 骨質疏鬆症具高骨 折風險者	噁心，頭痛，暈眩，關節痛，腿部痙攣，高血鈣，高尿鈣，高尿酸，姿態性低血壓，骨肉瘤。	對此藥過敏。骨肉瘤高危險群 <sup>5</sup> 。代謝性骨病變。轉移性骨腫瘤。高血鈣。
Strontium Ranelate 如Protos 補骨挺疏	鋇化合物 抗骨再吸收 及骨頭合成	2 克/每天	治療停經後婦女骨 質疏鬆症	腸胃不適(如腹瀉)、頭痛、皮膚炎、濕疹。少數有意識障礙、記憶喪失、靜脈血栓危險增加。	對此藥過敏。肌酸酐廓清率<30 ml/min。

註：

- 衛生署核准的適應症在同一藥物但不同劑型及劑量時可能略有不同，且與健保給付規定不同，多數藥物僅給付治療停經後婦女骨質疏鬆症。Alendronate有給付治療男性骨質疏鬆症。Teriparatide有給付治療停經後婦女及男性之嚴重骨質疏鬆症。Strontium Ranelate目前健保尚未給付。
- 健保給付的骨質疏鬆症藥物，依規定不可合併使用。Teriparatide使用期限不得逾18個月。Alendronate、risedronate和Zoledronic acid的使用應符合血清肌酸酐小於或等於1.6 mg/dL；ibandronate的使用應符合血清肌酸酐小於或等於2.3 mg/dL。
- 口服雙磷酸鹽類使用注意事項，需空腹至少半小時以上與約200cc的白開水一起服用，藥錠需整顆吞下不可咬碎或磨粉，服藥後上半身需保持直立30分鐘以上以避免食道黏膜的刺激且30分鐘內不能吃或喝東西。
- 不規則性過度製造calcitriol疾病如白血病、淋巴瘤、肉瘤之病患，維生素D<sub>3</sub>可能會增加其高血鈣症、高尿鈣症的量。
- 骨肉瘤高危險群包括骨骼柏哲德氏症(Paget's disease)病患、開放性骨垢生長板未癒合(open epiphyses)的孩童或青少年病患、曾接受涵蓋骨骼的外在電波或植入放射線治療之病患等。

栓塞及致命性中風的機會，因此在骨質疏鬆症治療藥物的選擇上仍以雙磷酸鹽類為優先。而雌激素雖以往被認為是治療停經後婦女骨質疏鬆症的首選藥物，可減少骨質流失、增加骨質密度、減少骨折的機會，但目前發現會增加冠狀動脈疾病、中風及乳癌的機率，因此已不被建議作第一線藥物使用<sup>10,44-49</sup>。

人工合成的副甲狀腺素（如rhPTH 1-34, teriparatide）對骨頭有促進合成（anabolic）的效果，可刺激骨頭合成、使骨質密度增加、減少脊椎骨骨折<sup>50,51</sup>，但缺點是需皮下注射且價格昂貴，目前建議用於較嚴重的骨質疏鬆症及無法使用第一線藥物或對第一線藥物治療失敗的病患。使用時需注意高血鈣、高尿鈣、高尿酸的發生。此外亦有動物實驗指出會增加骨肉瘤（osteosarcoma）的機會<sup>52</sup>，故不建議使用超過兩年。抑鈣激素對骨頭亦有抗分解及抗骨再吸收作用，研究也證實可減少脊椎骨骨折的發生及增加骨質密度，但對於減少非脊椎骨骨折的發生則尚未有一致的結果<sup>53</sup>。其對骨折疼痛有一定的效果，因此在骨折急性期可考慮使用。鋇化合物（strontium ranelate）對骨頭則兼具合成代謝及抗分解、抗骨再吸收作用，亦可增加骨質密度、減少脊椎骨及非脊椎骨的骨折，但會稍微增加罹患靜脈血栓的機會<sup>54-57</sup>。

## 慢性腎臟病患骨質疏鬆症防治的注意事項

### 一、非藥物部份

在慢性腎臟病患，鈣質及維生素D的補充則和一般病患有所不同，主要是因為慢性腎臟病會導致礦物質與骨骼代謝異常的系統性疾病（CKD-mineral and bone disorders, CKD-MBD）。美國國家腎臟基金會（National Kidney Foundation, NKF）於2004年定義所謂的腎性骨病變（renal osteodystrophy, ROD）即腎臟功能惡化所導致的骨骼相關疾患。2006年，The Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) 委員會擴充ROD的定義，以CKD-MBD代表因慢性腎臟病導致礦物質與骨骼代謝異常的系統性疾病，包含了：(一).鈣、磷、副甲狀腺素或維

生素D代謝異常；(二).骨骼代謝轉換(bone turnover)、礦物化(mineralization)、骨量(volume)、線性生長(linear growth)以及骨骼力量等的異常；(三).血管或其他軟組織的異常鈣化情形<sup>58</sup>。對於慢性腎臟病患，不論是CKD-MBD或骨質疏鬆症或兩者同時存在，患者都會有較高的骨折風險，甚至比一般骨質疏鬆症的病患風險更高<sup>2,14</sup>。因此在補充鈣質及維生素D時便需考慮CKD-MBD中鈣、磷、副甲狀腺素及維生素D代謝的平衡。

依照美國國家腎臟基金會所提出的準則(K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, 2003)，慢性腎臟病第三期（慢性腎臟病分期是依據2002年NKF K/DOQI Chronic Kidney Disease的分期，第三期指腎絲球過濾率介於30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>）<sup>59</sup>以上者，應定期監測病患之鈣、磷、副甲狀腺素（iPTH）及維生素D，使達到所建議的目標值（如表二）。在鈣質的攝取方面一般建議每天不要超過2000 mg（包含食物、補充劑及含鈣的磷結合劑），若有使用含鈣的磷結合劑建議每天不要超過1500 mg。當鈣值大於10.2 mg/dL或iPTH小於150 pg/mL（連續兩次）時，不應使用含鈣的磷結合劑；當鈣值小於8.4 mg/dL且合併低血鈣之症狀或iPTH大於目標值時，應補充鈣質及維生素D。在慢性腎臟病患除鈣質的控制外，磷的控制也相當重要，因為隨著腎臟功能惡化，體內磷的堆積也隨著增加，進而導致鈣、磷、維生素D及副甲狀腺素的不平衡而引起骨頭的病變。因此若磷或iPTH大於目標值時，則飲食上磷的攝取應有限制，建議每天約800-1000 mg，若還是無法達到目標值時，則應使用磷結合劑治療。在維生素D的部分，慢性腎臟病第三、四期(第三期：腎絲球過濾率介於30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>；第四期：腎絲球過濾率介於15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)<sup>59</sup>病患其iPTH大於目標值時，應測量血中25 hydroxyvitamin D(25(OH)D)，若低於30 ng/mL，應補充維生素D；若高於30 ng/mL，則應補充活性維生素D。若是慢性腎臟病第五期（腎絲球過濾率小於15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>或已接受透析治療）病患其iPTH大於目標值時，

表二：依慢性腎臟病之分期所建議血中鈣、磷及副甲狀腺素濃度的目標值及追蹤頻率

慢性腎臟病之分期	腎絲球過濾率範圍 (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	副甲狀腺素 (pg/mL)	鈣 (mg/dL)	磷 (mg/dL)	鈣磷乘積 (mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> )	追蹤頻率
第三期	30-59	35-70	一般正常範圍	2.7-4.6	<55	每十二個月
第四期	15-29	70-110	一般正常範圍	2.7-4.6	<55	每三個月
第五期	<15 or 透析治療	150-300	8.4-9.5	3.5-5.5	<55	每個月 <sup>1</sup>

參考文獻60

註 1. 慢性腎臟病第五期 副甲狀腺素濃度追蹤頻率為每三個月。

表三：慢性腎臟病第三期至第五期，副甲狀腺素(iPTH)大於目標值時應補充維生素D之劑量及注意事項

慢性腎臟病 第三期、第四期		
25(OH)D (ng/mL)	維生素D 補充劑量	補充時注意事項
<5	口服ergocalciferol 每週50,000 IU × 12週，之後每月 50,000 IU × 3個月 或 肌肉注射ergocalciferol 500,000 IU一次	1.符合鈣<10.2 mg/dL、磷<4.6 mg/dL。 2.每6個月追蹤25(OH)D；每3個月追蹤鈣、磷。
5-15	口服ergocalciferol 每週 50,000 IU × 4週，之後每月 50,000 IU × 5個月	3.依追蹤鈣、磷、iPTH之情況調整維生素D的補充及磷結合劑。
16-30	口服ergocalciferol 每月 50,000 IU × 6個月	
>30	口服 calcitriol 每天 0.25 μg 或 口服 alfacalcidol 每天 0.25 μg 或 口服 doxercalciferol 每週3次 0.25 μg	1.符合鈣<9.5 mg/dL、磷<4.6 mg/dL，腎功能穩定，有好的醫囑遵從性。 2.前3個月每個月追蹤鈣、磷，之後每3個月追蹤一次；每3個月追蹤iPTH。 3.依追蹤鈣、磷、iPTH之情況調整維生素D的補充及磷結合劑。
慢性腎臟病 第五期		
iPTH (pg/mL)	維生素D 補充劑量 (每週三次，若為血液透析病患可配合洗腎時間)	補充時注意事項
300-600	靜脈注射或口服calcitriol 每週三次 0.5-1.5 μg 或 靜脈注射paricalcitol 每週三次 2.5-5.0 μg 或 口服doxercalciferol 每週三次 5.0 μg 或 靜脈注射doxercalciferol 每週三次 2.0 μg	1.符合鈣<9.5 mg/dL、磷<5.5 mg/dL，鈣磷乘積<55mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> 。 2.第一個月每2星期追蹤鈣、磷，之後每個月追蹤一次；前3個月每個月追蹤iPTH，之後每3個月追蹤一次。
600-1000	靜脈注射calcitriol 每週三次1.0-3.0 μg 或 口服calcitriol 每週三次 1.0-4.0 μg 或 靜脈注射paricalcitol 每週三次 6.0-10.0 μg 或 口服doxercalciferol 每週三次 5.0-10.0 μg 或 靜脈注射doxercalciferol 每週三次 2.0-4.0 μg	3.依追蹤鈣、磷、iPTH之情況調整維生素D的補充及磷結合劑。
>1000	靜脈注射calcitriol 每週三次3.0-5.0 μg 或 口服calcitriol 每週三次 3.0-7.0 μg 或 靜脈注射paricalcitol 每週三次 10.0-15.0 μg 或 口服doxercalciferol 每週三次 10.0-20.0 μg 或 靜脈注射doxercalciferol 每週三次 4.0-8.0 μg	1.符合鈣<10.0 mg/dL、磷<5.5 mg/dL，鈣磷乘積<55mg <sup>2</sup> /dL <sup>2</sup> 。 2.追蹤同iPTH 300-1000 pg/mL之病患。 3.依追蹤鈣、磷、iPTH之情況調整維生素D的補充及磷結合劑。

參考文獻60

亦應補充活性維生素D。補充維生素D的劑量如表三且補充時皆應定期監測鈣、磷及iPTH以隨時做適當的調整<sup>60</sup>。

## 二、藥物部分

在骨質疏鬆症治療的主要藥物中，有大部分是有抗分解及抗骨再吸收的作用，如常用的

第一線治療藥物雙磷酸鹽類就是，其他如選擇性雌激素接受器調節劑、抑鈣激素及雌激素等也是。這類藥物在治療骨質疏鬆症時固然有所幫助，但對於已有CKD-MBD低骨骼代謝轉換率 (low bone turnover) 情況，包括骨軟化症 (osteomalacia)、無動態骨病變 (adynamic bone disease) 及混合型骨病變 (mixed bone disease)，可能會有更不利的影響。因此對慢性腎臟病患之骨質疏鬆症，在考慮藥物治療時，最重要的就是診斷上的確認，確認是骨質疏鬆症且無合併低骨骼代謝轉換率CKD-MBD的情況。臨床上的評估包含理學檢查及實驗室檢查包括鈣、磷、維生素D、副甲狀腺素及骨骼代謝轉換率的指數 (bone turnover marker) 等。但目前唯一的標準診斷方式仍須倚賴骨頭切片 (由四環素作為骨形成位置的標誌之後施行的腸骨脊的骨頭切片)，這樣的侵入性檢查當然有其潛在風險，施行上也較不方便且費時，費用上也比較昂貴，這些都使得骨頭切片在臨床上不常施行。另外，近年來也開始有一些新的骨頭影像學檢查如 Micro-magnetic resonance imaging (Micro-MRI) 及 ultra-high resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) 等，這些檢查可能可以較一般病患骨質疏鬆症的標準診斷工具中軸型雙能量X光吸收儀 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 更能精準地評估慢性腎臟病患骨頭的狀況及預測骨折的風險，但仍有待更多的發展及研究證實<sup>2</sup>。目前輕度腎功能不全病患之骨質疏鬆症，其診斷可能適用一般人的診斷標準，但若為重度腎功能不全與末期腎病變已接受透析 (包含血液透析及腹膜透析) 治療的病患則在藥物治療前仍應考慮做骨頭切片檢查確認診斷<sup>61-63</sup>。

在藥物的選擇部分，目前陸續有一些研究顯示包括alendronate、risedronate、raloxifene及teriparatide等使用在輕、中度，甚至重度腎功能不全的病患皆可增加骨質密度並減少骨折機會，而且沒有明顯的副作用<sup>64-67</sup>。但是這些研究一開始即將腎功能較嚴重者排除，排除條件是以血清肌酸酐 (serum creatinine) 值作為標準，之後分析時則以肌酸酐廓清率 (creatinine clearance)

來區分腎功能不全之程度，因此在輕度腎功能不全的病患，這些藥物似乎是可以小心的使用，但在重度腎功能不全的病患的使用仍無法證實其效果及安全性。在末期腎病變已接受透析治療的病患其骨質疏鬆症治療的研究則更少。有研究顯示在接受長期血液透析的病患以抑鈣激素每週三次50 U皮下注射，配合鈣片及維生素D，可有效預防骨質流失，保持骨密度，且無明顯副作用<sup>68,69</sup>。另一項研究是在接受長期血液透析的病患且有骨質密度下降及iPTH過高 (大於兩倍正常值以上) 情形者使用ibandronate 每四週一次2 mg，持續48週，可有效增加骨質密度及降低骨骼代謝轉換率<sup>70</sup>。但整體而言，對於重度腎功能不全或已接受透析治療的病患，其骨質疏鬆症藥物治療的效果及安全性，目前仍待進一步證實。

一般常用的首選藥物雙磷酸鹽類，這類藥物在腎功能不全的病患身上使用時有幾項可能的安全疑慮。第一、雙磷酸鹽類有抑制骨再吸收的作用，使用時可能因此使得骨骼強度變差而較易骨折，特別是在腎功能不全較嚴重時，易有低骨骼代謝轉換率CKD-MBD的情況發生，此時使用雙磷酸鹽類可能會促使或加重低骨骼代謝轉換率CKD-MBD，但目前尚未證實這樣的危險性會增加。第二、研究顯示雙磷酸鹽類會有腎毒性產生，特別是高劑量靜脈注射時，包括塌陷型局部節段性腎絲球硬化症 (collapsing focal segmental glomerulosclerosis)、腎病症候群、急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis) 及急性腎衰竭等，但這些腎毒性似乎和藥物使用劑量較高及靜脈注射時間較短有關<sup>61</sup>。在骨質疏鬆症的治療時，因所使用的劑量較低，產生腎毒性的機會並不多，臨床意義並不大。第三、此類藥物主要由腎臟排出，當腎功能下降時藥物可能會在體內或骨頭堆積造成可能的副作用或危險性增加。根據目前的研究顯示，在輕度腎功能不全的病患似乎可以小心的使用這類藥物，並無明顯副作用<sup>64,65</sup>，但在重度腎功能不全或末期腎病變已接受透析治療的病患，目前仍無研究證實其效果及安全性<sup>61,71</sup>。依國內健保的規定，alendronate、risedronate和zoledronic acid的

使用應符合血清肌酸酐小於或等於1.6 mg/dL；ibandronate 的使用應符合血清肌酸酐小於或等於2.3 mg/dL。人工合成的副甲狀腺素(teriparatide)，國內健保在腎功能不全者並無特別規定，但使用須在嚴重骨質疏鬆症而造成二個(含)以上脊椎或一個髖骨骨折之患者，且使用期限不得逾18個月；若有副甲狀腺素亢進時則不適合使用。鋇化合物目前國內健保尚未給付，一般不建議在重度腎功能不全的病患身上使用，因尚未有足夠的證據顯示其安全性；甚至有動物實驗顯示鋇化合物使用在腎功能不全的老鼠會造成骨軟化症<sup>72</sup>。至於選擇性雌激素接受器調節劑、抑鈣激素及雌激素，在腎功能不全者國內健保亦無特別規定。

## 結論

在輕度腎功能不全病患的骨質疏鬆症的診斷及治療可能適用一般人的診斷標準及治療建議，但對於重度腎功能不全與末期腎病變已接受透析(包含血液透析及腹膜透析)治療的病患，在骨質疏鬆症的診斷上應考慮做骨頭切片檢查，以確認骨質疏鬆症及有無低或高骨骼代謝轉換率的情況，治療上則須同時兼顧因慢性腎臟病導致礦物質與骨骼代謝異常的系統性疾病。建議應依照美國國家腎臟基金會所提出的準則給予適當的治療及飲食上的調整並定期監測病患鈣、磷、維生素D及副甲狀腺素濃度使達到所建議的目標值，以維持礦物質與骨骼代謝的平衡。

在骨質疏鬆症的藥物治療部分，須注意病患是否有低骨骼代謝轉換率的情況，這包括了骨軟化症、無動態骨病變及混合型骨病變。若有這樣的狀況存在時，則一些有抑制骨再吸收作用及抑制骨骼代謝轉換率的藥物如雙磷酸鹽類、選擇性雌激素接受器調節劑、雌激素、抑鈣激素等可能不適合使用，但即使沒有低骨骼代謝轉換率的情況，這些藥物在慢性腎臟病患使用的安全性也仍未有一致性的結論。若有副甲狀腺素亢進時則人工合成的副甲狀腺素不適合使用。因此在慢性腎臟病患骨質疏鬆症藥物的治療需格外的小心。目前有一些藥物雖然已

有研究顯示使用在腎功能不全病患是安全且有效的，但更多的臨床試驗以證實這些藥物在預防或治療慢性腎臟病患的骨質疏鬆症的安全性及治療效果仍有迫切需要。

## 參考文獻

1. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(Suppl 2): S3-11.
2. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008; 74: 721-31.
3. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 465-75.
4. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 285-9.
5. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.
6. Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 38-42.
7. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, et al. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 1001-5.
8. Leibson CL, Tosteson AN, Gabriel SE, Ransom JE, Melton LJ. Mortality, disability, and nursing home use for persons with and without hip fracture: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1644-50.
9. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol* 1990; 45: M101-7.
10. Chie WC, Yang RS, Liu JP, Tsai KS. High incidence rate of hip fracture in Taiwan: estimated from a nationwide health insurance database. *Osteoporosis Int* 2004; 15: 998-1002.
11. Shao CJ, Hsieh YH, Tsai CH, Lai KA. A nationwide seven-year trend of hip fractures in the elderly population of Taiwan. *Bone* 2009; 44: 125-9.
12. 洪秀娟、楊榮森、曹昭懿。台灣髖部骨折之流行病學。 *台灣醫學 Formosan J Med* 2005; 9: 29-38.
13. 洪皓彰、莊明哲、歐弘毅、蕭淑華、吳達仁。骨質疏鬆症治療新進展。 *內科學誌* 2007; 18: 313-21.
14. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 423-30.
15. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341: 72-5.
16. Melton LJ 3rd, Kan SH, Wahner HW, Riggs BL. Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J Clin Epidemiol*

- 1988; 41: 985-94.
17. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1227-33.
  18. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396-9.
  19. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3223-32.
  20. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669-83.
  21. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
  22. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-6.
  23. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621-8.
  24. National Osteoporosis Foundation (NOF). Updated Recommendations for Calcium and Vitamin D Intake. Available at: [http://www.nof.org/prevention/calcium\\_and\\_VitaminD.htm](http://www.nof.org/prevention/calcium_and_VitaminD.htm). Accessed by October 31, 2008.
  25. Rosen CJ. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 595-603.
  26. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-91.
  27. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 854-8.
  28. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 677-81.
  29. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
  30. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-52.
  31. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
  32. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
  33. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 517-23.
  34. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002; 13: 501-5.
  35. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282: 1344-52.
  36. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
  37. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
  38. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 462-8.
  39. Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1241-9.
  40. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1838-46.
  41. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-61.
  42. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809-22.
  43. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799-809.
  44. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 618-29.
  45. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
  46. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
  47. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.



48. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-7.
49. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
50. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
51. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312-21.
52. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res* 2007; 22: 334.
53. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-76.
54. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
55. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-22.
56. O'donnell S, Cranney A, Wells G, et al. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005326.
57. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1687-95.
58. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-53.
59. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
60. National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1-S201.
61. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in CKD balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 221-33.
62. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of bone biopsy in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Suppl 3): S170-4.
63. Miller PD. The role of bone biopsy in patients with chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(Suppl 3): S140-50.
64. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: A pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 2105-15.
65. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: An analysis of the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 503-8.
66. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE; MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1430-8.
67. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18: 59-68.
68. Wang SX, Li H. Salmon calcitonin in prevention of osteoporosis in maintenance dialysis patients. *Chin Med J* 2008; 121: 1280-4.
69. Wang SX, Li H. Effects of salmon calcitonin in treatment of osteoporosis in patients undergoing dialysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008; 88: 387-90.
70. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Uppenkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol* 2008; 21: 510-6.
71. Miller PD. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? *Semin Dial* 2007; 20: 186-90.
72. Oste L, Bervoets AR, Behets GJ, et al. Time-evolution and reversibility of strontium-induced osteomalacia in chronic renal failure rats. *Kidney Int* 2005; 67: 920-30.

# Therapeutic Approach to Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease

Te-En Shih<sup>1,4</sup>, Chih-Hsing Wu<sup>3</sup>, Lun-Hsin Yang<sup>2,3</sup>, and Ming-Cheng Wang<sup>4</sup>

*<sup>1</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,*

*<sup>2</sup>Department of Family Medicine, Kuo General Hospital, Tainan, Taiwan;*

*<sup>3</sup>Department of Family Medicine,*

*<sup>4</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,*

*National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

Osteoporosis is a skeletal disease characterized by decreased bone strength. Patients with chronic kidney disease (CKD) have disturbances in bone and mineral metabolism leading to complex changes in bone turnover, mineralization and volume, which has been defined as chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) recently. Patients with CKD may have higher prevalence of osteoporosis compared to general population. The coexistence of osteoporosis and CKD-MBD seems to be related to increased fracture risk, leading to increased morbidity and mortality. There is little information about the appropriate pharmacological therapy for osteoporosis in patients with CKD, including the beneficial effect and the safety. This article reviews the current therapeutic approach to osteoporosis in patients with CKD. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 514-523)