

東 海 大 學

工業工程與經營資訊學系

高階醫務工程與管理碩士在職專班

碩士論文



骨質疏鬆症相關因素探討  
-以中部某區域教學醫院為例

研 究 生：黃文絹

指 導 教 授：潘忠煜 博士

中 華 民 國 一 〇 四 年 六 月

**Exploration of related factors to osteoporosis-A case study  
at a teaching hospital in the central region**

By  
Wen-Chuan Huang

Advisor : Dr. Chung-Yu Pan

A Thesis  
Submitted to Tunghai University  
in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Health Administration

June 2015  
Taichung , Taiwan

# 骨質疏鬆症相關因素探討-以中部某區域教學醫院為例

學生：黃文絹

指導教授：潘忠煜 博士

東海大學工業工程與經營資訊學系高階醫務工程與管理碩士在職專班

## 摘 要

本研究目的在探討骨質疏鬆症與生理因素、生活型態以及慢性疾病之關聯性。以 103 年 11 月 01 日至 104 年 01 月 31 日中部某區域教學醫院診斷為骨質疏鬆症患者 261 例為樣本，男性佔 10%，女性佔 90%。平均年齡為 74.75 歲 ( $SD = 11.4$ )，最年輕者為 31 歲，最年長者為 98 歲。資料來自受檢者自填之問卷，及能量 X 光吸收骨密度儀之骨質密度測量結果。結果顯示 1.個案特質方面，年齡 ( $p=0.002$ )、性別 ( $P=0.028$ ) 以及身體質量 ( $P=0.046$ ) 等三項因素，在骨質疏鬆都有顯著性的差異。2.危險因子方面僅在有骨折病史方面有顯著性差異 ( $p=0.000$ )。3.其他繼發性危險因子方面在心臟病 ( $P=0.018$ )、慢性腎病 ( $P=0.036$ ) 有顯著性差異 4.用藥史方面服用類固醇與骨密度之間相關性，也呈現差異性。

**關鍵字詞：**骨質疏鬆症、危險因子、繼發性危險因子

# **Exploration of related factors to osteoporosis-A case study at a teaching hospital in the central region**

Student : Wen-Chuan Huang

Advisor : Dr. Chung-Yu Pan

Master Program for Health Administration  
Department of Industrial Engineering and Enterprise Information  
Tunghai University

## **ABSTRACT**

This study was aimed to explore osteoporosis and physiological factors, lifestyle and associated chronic diseases. The objects of the study are 261 patients diagnosed with osteoporosis at a regional teaching hospital in central area of Taiwan at the duration from November 1, 2014 to January 31, 2015. There are 26 males (10%) and the other 235 are females (90%). Within patients the youngest is 31 years old, the eldest is 98 years old with an the average of 74.75 years old (SD = 11.4). Data is composited of self-administered questionnaire and dual energy X-ray absorption of bone density measurement of bone density meter. The results show that 1. In patients' trait, three factors, age ( $p = 0.002$ ), sex ( $p = 0.028$ ) and body mass ( $p = 0.046$ ), have significant differences in osteoporosis. 2. In terms of risk factors, only patients suffer from fracture history has significant differences in osteoporosis with  $p = 0.000$ . 3. As to the secondary risk factors, heart disease ( $P = 0.018$ ) and chronic kidney disease ( $P = 0.036$ ) have significant difference. 4. As to medication history, applying steroids has an impact on bone density.

**Keywords : Osteoporosis 、 Risk factors 、 Secondary risk factors**

## 致謝詞

終於又自我挑戰成功了，年輕時的夢想終於在許多人幫助下順利的完成。感謝光田醫療社團法人光田綜合醫院的培訓，更感謝護理部曾勤媛主任及楊蕙真督導的栽培，讓我在繁忙的醫療工作之餘，還能擁有繼續進修之機會。感謝潘忠煜博士二年來的指導及細心修改論文，從潘博士的身上可以感受到嚴謹的教學態度及努力不懈的工作精神，讓我在學術上能學到豐富的知識，衷心感謝潘博士的指導。

感謝王院長及工工系醫管碩專班所有師長二年來的教導。感謝陳美玲博士及陳南松博士在論文審查時給予寶貴意見，使此論文能更加充實完整。

感謝工工系碩專班班上的所有同學，這段學習旅程因為有你們的幫忙及相互鼓勵，才能愉快且順利的度過。

最感謝的人就是我的親愛的家人，由於你們的鼓勵與激勵，讓我有勇氣去挑戰研究所的學程，更謝謝你們不時的幫忙整理資料，讓我無後顧之慮的專心完成學業。

最後願將此成就獻給我的家人以及在天上的母親。

黃文絹 謹誌於

東海大學工業工程與經營資訊學系

中華民國 104 年 6 月

# 目錄

摘要.....	i
ABSTRACT.....	ii
致謝詞.....	iii
目錄.....	iv
表目錄.....	v
圖目錄.....	vi
第一章 緒論.....	1
1.1 研究背景與重要性.....	1
1.2 研究動機.....	3
1.3 研究目的與名詞解釋.....	6
第二章 文獻查證.....	8
2.1 骨質疏鬆症 (osteoporosis).....	8
2.2 生活型態 (Life style).....	26
2.3 慢性疾病 (Chronic disease).....	28
第三章 研究方法.....	32
3.1 研究設計與對象.....	32
3.2 研究工具.....	33
3.3 研究資料收集過程.....	36
3.4 資料分析方式.....	37
第四章 研究結果.....	40
4.1 個案基本資料分析.....	40
4.2 骨質疏鬆症危險因子.....	44
4.3 骨質疏鬆症繼發性危險因子.....	45
4.4 討論.....	47
第五章 結論與建議.....	51
5.1 結論.....	51
5.2 建議與限制.....	52
參考文獻.....	53

## 表目錄

表 2.1 骨質疏鬆症分級方式.....	13
表 4.1 個案基本資料描述.....	41
表 4.2 個案罹患骨質疏鬆症危險因子與骨密度之相關性.....	42
表 4.3 年齡因素與骨密度之多重比較.....	43
表 4.4 身體質量因素與骨密度之多重比較.....	43
表 4.5 居住地區因素與骨密度之多重比較.....	44
表 4.6 其他危險因子與骨密度之相關性.....	45
表 4.7 繼發性骨質疏鬆症危險因子與骨密度之相關性.....	46
附件 1、骨質疏鬆症風險評估問卷.....	59

## 圖目錄

圖 2.1 OSTA 評估表 .....	14
圖 3.1 研究流程.....	33
圖 3.2 雙能量 X 光吸收骨密度儀.....	34
圖 3.3 DXA 檢查報告-脊椎.....	35
圖 3.4 DXA 檢查報告-髖關節.....	35

# 第一章 緒論

## 1.1 研究背景與重要性

全球人口壽命因為醫學科技進步和衛生條件改善；正在進行結構上的轉變，由急性傳染病及一般內科急性病為主的疾病轉而變成以老年人慢性病為主的健康問題。老年化也給醫學界帶來新的挑戰，因為疾病進行得較緩慢，治療效果又時常很不明顯，只要一點小疏忽就會使老年人進入失能或失去生命。

全球人口結構老化究竟是如何造成的呢？在已開發、或先進國家或許可以為借鏡。在行政院經濟建設委員會的經濟合作暨發展組織（Organization for Economic Co-operation and Development, 簡稱 OECD）國家人口老化研究中指出 OECD 國家近數十年來因其國內人口逐漸老化，造成人口由金字塔型轉向彈頭型發展，人口結構呈現高齡化的現象。最早於 1950 年，OECD 國家 65 歲以上的老年人口只占總人口比例 8.0%，到 1975 年升為 10.9%，2000 年已達 13.7%，此一人口老化趨勢因少子化和死亡率下降更形顯著。聯合國因此推估 2025 年此一比例將達 20.4%，2050 年將高達 27.1%，相當於每 4 個人就有 1 個老年人口(林俊儒，2007)。

隨著醫療水準提高、環境衛生的改善、公共衛生品質的提高，國人壽命增加，一些慢性病如骨質疏鬆症、心臟疾病、高血壓及糖尿病也影響到國人的健康。骨質疏鬆症患者通常是沒有症狀，直到因為輕微的撞擊或是未知的因素產生了骨折才被發現，所以非常容易被忽略。根據世界衛生組織所提供的資料，骨質疏鬆症已是全球性的健康問題，對生命所帶來的威脅及嚴重性僅次于心血管疾病。WHO 在 2001 年訂 10 月 20 日為「世界骨質疏鬆症日」，提醒各國將之視為重大公共衛生問題，以免受忽視與診斷不足。根據統計，台灣 65 歲以上的婦女人口因為骨質疏鬆症引起的髖部骨折者，第一年死亡率高達 15%，約等於乳癌 3,4 期的死亡率(曾國峰，2005)。

在美國有 1000 萬的成人罹患骨質疏鬆症，另外有 1800 萬人有骨

量減少 (Osteopenia) 的問題，其中大概有 80% 是發生在停經的白人女性，且文獻中也指出不論是發生在美國或歐洲婦女髖骨骨折發生率都是男性的 2 倍，進而推估美國 50 歲以上白人女性髖骨骨折機率為 17%，男性則是 6%，每年有約 150 萬人可能因骨質疏鬆症引起骨折 (Bailey, Combs, Rogers, & Stanley, 2000; Cummings & Melton III, 2002)。依全民健保資料顯示，民國 85 至 89 年之間，65 歲以上男性每年髖部骨折約為 2500 例，女性則約為 3500 例，所以男性每年髖部骨折的發生率約為女性的 2/3。依目前平均壽命換算，大約三分之一的台灣婦女在一生中會發生一次脊椎體、髖部或腕部之骨折；男性也約有四分之一至五分之一的風險 (曾國峰，2005)。

再觀全球的髖骨骨折發生率，由於老化人口激增，於 2050 年時男性將增加至 310%，女性是 240%，其中特別是在亞洲地區，由於經濟快速發展造成的都市化，人口平均餘命逐年增加，戰後嬰兒潮人口此時正步入中老年之際，將在亞洲發生主要的人口學改變，髖骨骨折也將由 1990 年的 26% 上升至 2050 年的 45%。而在台灣地區，國民健康署於 2005 年所做的調查報告中指出，年齡 45 至 64 歲之受訪者以經由醫護人員告知罹患骨質疏鬆症之盛行率，男女分別為 6.6% 及 20.7%，到 65 歲以上則為 12.5% 及 31.4%，若再考慮那些潛藏之人口，則此數據上有低估之可能性，實際罹患骨質疏鬆症之人數將更多 (Gullberg, Johnell, & Kanis, 1997; 國民健康局，2005)。

骨質疏鬆症導致的後果是各部位的骨折，隨著年齡的不同往往會有所差異，50 歲左右最早發生的常是腕關節骨折，60 歲左右則容易發生椎柱體骨折，65 歲以上則好發髖部骨折，根據 85~89 年全民健保資料庫統計結果發現，在調整年齡之後每 10 萬人口之髖骨骨折發生率，男性為 215 人，女性為 505 人，這樣的流行率已與美國白人相當 (男性發生率為 187，女性為 585)，因此若以台灣婦女平均壽命 79.3 歲而言，大約有 1/3 的比率一生中會發生一次脊椎體、髖部或腕部之骨折，男性也有 1/5 的風險程度 (chie, Yang, Liu, & Tsai, 2004; 中華民國骨質疏鬆症學會，2005)。

據調查 1993 年台灣地區平均每位髖骨骨折老人在整個病程中需花費 19 萬元，從出院至死亡的花費約 84 萬，則可以推估每年醫療費用所需的支出將高達 30 億元。且發生髖骨骨折之後只有 1/3 的患者能恢復到原來的生活功能，約有 10~20% 的人可能在一年內死亡，其餘則需長期照護；因此，所衍生出來的復健與居家照護花費亦相當可觀。綜觀各國與我國均隨著人口老化的增加，因骨質疏鬆症導致的骨折而造成的龐大醫療費用與社會成本。由於骨質疏鬆症患者從骨質流失到發展成骨質疏鬆症，常因沒有臨床症狀不易被發現，進而是罹患患者逐年增加，因此世界衛生組織（WHO）於 1999 年呼籲，無論是健康照護體系或個人，都應該對骨質疏鬆症採取立即行動（Act now），以避免逐漸逼近之流行，因此骨質疏鬆症之預防應為國人當前重要的公共衛生議題。

## 1.2 研究動機

自 1993 年開始台灣就已經進入高齡國家，於 2007 年我們的高齡族群已超越 10%，伴隨人口老化而來的就是骨質疏鬆和骨折。研究指出骨質疏鬆症的治療比率只有 18-50%。骨質疏鬆症為什麼值得研究呢？因為它的影響廣大，可約略分成四部分：（1）心理層面（Psychological reaction）：例如憂鬱症等（2）社會層面 social consequences）：失去其扮演的社會角色（3）疼痛及身體機能的限制（functional limitation）（4）骨折的可能性大增（fracture risk）。而骨質疏鬆症造成的骨折更會帶來罹病率上升、死亡率增加及醫療費用上漲等不利後果（楊南屏、楊榮森、周碧瑟，2008）。

骨質疏鬆症即因骨質疏鬆導致之骨折，已成為全球公共衛生上之大問題，需要有效的策略來預防及治療。文獻中顯示骨質疏鬆症非單一原因所造成的疾病，有許多因素會影響骨骼健康進而導致骨質疏鬆症，如年齡、性別、種族、家族史、體型、飲食習慣、生活型態、藥物史和疾病史等。其中老化和女性更年期引起之原發性骨質疏鬆症，因衛福部的宣導，有受到大眾的重視，但其他繼發性骨質疏鬆症，卻

反而容易讓健康專業人員和病人都忽略了。既有的研究中發現，227位正在接受口服類固醇治療的病患，僅一半的人被告知得到骨質疏鬆症的危險性增加，36.3%的病患表示曾接受骨質疏鬆症之預防衛教。這些接受諮詢衛教的病人，雖然對骨質疏鬆症的認知、罹患疾病之意感受性與預防行為皆較未接受諮詢者佳，但仍然只有 51.1%的並病患有依照建議攝取足夠的鈣質，35.2%有攝取足夠維生素 D。且在過去一年內有進行骨密度測量者僅僅只有 33.5%，足見繼發性骨質疏鬆症容易被忽視的危險性(韓、張、祁，2003；Lips, 1999；Lunt et al, 2001；Narayan, 2004；Van Staa, Leufkens, & Cooper, 2002；Vestergaard, 2004；Blalock, patel, & Dooley, 2005)。

國內學者則以參與衛生教育講座之社區民眾進行調查發現，87位民眾中骨質疏鬆症患者的比率為 17.24%，民眾對骨質疏鬆症的認知並不陌生，答對率為 79.57%，但對致病的危險因子認知落差較大答對率從 30%至 95% (葉等，2002)。可見民眾並不清楚骨質疏鬆症之危險因子，可能會影響其預防行為之執行，在過去的研究中骨質疏鬆症一直被認為是正常老化的現象。甚至在英國有 20%的家庭醫師表示他們從未看過任何一個骨質疏鬆症的個案，而 38%的醫師低估了這個疾病的盛行率，這可能是因為他們並不覺得骨質疏鬆症是一種疾病。另外研究中亦發現，臨床醫師中僅 76%的人對有骨質疏鬆症或具有危險因子之病患進行治療，更有高達 91%之醫師相信骨質疏鬆症並未被診斷出來，主要是因為沒有症狀、診斷儀器不易獲得和費用高(Werner & Vered, 2002；Ip, Lam, & Kung, 2004)。

在國內，受限於國內全民健保制度在經費考量下，並非所有婦女均能接受免費骨密度檢查。只有三種狀況下始能接受臨床骨密度測試(中央健保局，2013)，包括內分泌失調可能加速骨流失者(限副甲狀腺機能過高需接受治療者、腎上腺皮質醇過高者、腦下垂體機能不全影響鈣代謝者)；非創傷性之骨折者；50歲以上之婦女或停經後之婦女正接受骨質疏鬆治療追蹤者。此外，如果需要再次施行骨密度測量者，間隔時間應為一年以上，且以 3 次為限。由此可知健保所訂條件實為

嚴苛，婦女若是在給付對象外，又要了解自身骨密度狀況，則需要自費接受檢查。調查目前醫院針對臨床骨密度放射線檢查，收費約在600~1500元左右，著實負擔不小，故而容易造成婦女無法及早獲知本身骨密度狀況，進而能及時作好預防骨折的相關措施。

國內關於骨質疏鬆症之研究，如南台灣成年人骨質疏鬆症之盛行率及相關危險因子之研究(黃建元、周川宏、邱千芳、吳重達、蘇世斌，2006)，南臺灣偏遠地區老年男性衰弱盛行率及相關危險因子(吳佩穎、侯孟次、張嘉凌、張秦松、陳全裕、楊宜青、張家銘、吳至行，2011)，偏遠社區老年女性骨質疏鬆症盛行率與相關危險因子之研究(趙育箴、陳全裕、吳俊鋒、張軒睿、杜嘉煒、張秦松、張尹凡、郭柏秀、吳至行，2010)及參與社區健康篩檢婦女骨質疏鬆症與其影響因素探討(陳淑華、郭美玲、黃珊、蔡來蔭，2005)等等，皆是針對南台灣或偏遠地區所做的骨質疏鬆症研究。而目前針對中部地區甚至海線地區骨質疏鬆症高危險族群，探討其對骨質疏鬆症之盛行率與相關危險因子之相關研究卻付之闕如。

由於骨質疏鬆初期症狀不明顯，且不具特異性(如身高變矮、駝背、腰酸背痛、行動能力受限等)，因而不易查覺，等到骨折發生時，往往已經到很嚴重的程度了。因此國際護理協會(International Council of Nurse)在其發表的聲明中將此疾患稱之為「無聲的竊賊(the silent thief)」，希望引起大眾對此議題的重視(ICN, 2004)。根據文獻指出社區護理人員的角色功能在骨質疏鬆症之防治上應可扮演：個案發現者(Case finder)、教育者(Educator)、照護提供者(Care Provider)、諮詢者(Consultant)、個案管理者(Case Manager)、研究者(Researcher)等(陳淑華、郭美玲、黃珊、蔡來蔭，2005)。社區護理人員應該主動出擊，找出社區中高危險群、評估需求、共同擬定適合之改善計畫。教導個案共同改變其危險性行為，並提供社區中骨質疏鬆高危險群與健康有關的諮詢，協助個案選擇合適的介入方式、轉介社區資源，提供完整性的服務及持續性的追蹤。另外，由於護理人員是健康照護系統中人數最眾多的一群，在臨床照護中接觸病人及家屬的時間最常也

最頻繁，若能主動發現問題，提供民眾相關衛教資訊來預防、早期發現與早期治療此疾病，應是最有效益的。

然而，國內並無針對中部地區骨質疏鬆症的相關研究與衛教介入措施，因此藉本研究想瞭解中部地區骨質疏鬆症患者的影響相關因素，並藉此瞭解與文獻中所提出的其他地區影響因素之差異性，也期望能瞭解對骨質疏鬆症之認知、執行預防行為與骨密度之現況。期望本研究結果，能喚起高危險族群與健康照護提供者對中部地區骨質疏鬆症之重視，並提供未來相關研究或介入性措施之參考。政府衛生單位及醫護人員在規劃或推動骨質疏鬆症防治議題時，亦能針對不同區域的骨質疏鬆症高危險族群，設計符合其需求之防治策略，做為未來健康政策目標訂定之參考。

### 1.3 研究目的與名詞解釋

#### 研究目的：

本研究旨在探討骨質疏鬆症之影響因素。有下列三項目的：

- 1.瞭解中部地區罹患骨質疏鬆與生理因素（性別、年齡、身高、體重、停經、骨折等）之關係。
- 2.瞭解中部地區罹患骨質疏鬆和生活型態（鈣質攝取、維生素D攝取、抽菸、喝酒以及運動）之關係。
- 3.瞭解中部地區罹患骨質疏鬆程度和慢性疾病（糖尿病、腎臟病、使用類固醇治療等）之關係。

#### 名詞解釋

- 1.生理因素：本研究之生理因素是指性別、年齡、身高、體重、停經年數及曾否骨折等。
- 2.生活型態：本研究之生活型態是指是否有鈣片補充、是否有維生素D補充、是否吸菸、是否喝酒及是否運動等項目。
- 3.慢性疾病：本研究之慢性疾病是指罹患糖尿病、腎臟疾病、甲狀腺

相關疾病等慢性疾病以及需長期使用類固醇治療之疾病，  
如：慢性阻塞性肺部疾病等。

4.骨質密度 (Bone mineral density ; BMD) : 指研究對象以雙能量X  
光骨質密度檢查儀所測得之腰椎及兩側股骨頸之單位面積  
內所含的骨質重量(gm/cm<sup>2</sup>)。T值:-1以上為正常(Normal),  
T值:-1~-2.5為骨量減少或骨量流失(Osteopenia), T值:  
小於-2.5則為骨質疏鬆症(Osteoporosis), T值: 小於-2.5  
且合併一個部位以上之骨折則定義為嚴重骨質疏鬆症  
(Severe osteoporosis)。

5.T-score: 使用任何種儀器測量骨質密度, 測量值與所有年齡中最大  
骨密度之平均值( 20-40 歲之平均值)相減後, 再除以標準  
差所計算出之數。其計算公式如下:

$$T\text{-score} = (\text{Patients BMD} - \text{Young Adult Mean BMD}) / 1 \text{ SD of } \text{Young Adult Mean BMD}$$

6.骨質流失 (osteopenia) : 骨質密度比正常值低但尚未到達骨質疏鬆  
之程度。

7.骨質疏鬆症 (Osteoporosis) : 是一種以骨量減少及骨骼微細結構發  
生破壞為特徵之骨骼疾病。

8.居住地區: 依台灣鐵路局所公告的行駛區域, 將居住地區分為山線  
地區、海線地區以及屯區與原台中市區

## 第二章 文獻查證

本研究主要想瞭解中部地區罹患骨質疏鬆症主要的風險因素，因此本章將就(1)骨質疏鬆症-含性別(2)生活型態-含抽菸、喝酒(3)慢性疾病-含糖尿病、腎臟疾病等相關文獻資料，進行文獻探討。

### 2.1 骨質疏鬆症 (osteoporosis)

#### 2.1.1 骨質疏鬆症

世界衛生組織(World Health Organization, WHO)於 1994 年公布成年人骨鬆症(osteoporosis)的定義為，「因骨量減少或骨密度降低而使骨骼微細結構發生破壞的疾病，惡化的結果將導致骨骼脆弱，並使骨折的危險性明顯增高」(WHO,1994)。在目前以雙能量 X 光吸收儀(dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)測量好發骨鬆性骨折的腰椎及髖骨之骨密度，與年輕女性骨密度平均值及標準差比較(T 值)。世界衛生組織定義 T 值大或等於-1 為正常骨量，介於-1 至-2.5 之間為「骨質不足」(osteopenia)或「低骨量」(low bone mass)，少或等於-2.5 則為「骨鬆症」(WHO,1994)。此外，在臨床上亦可依據病史診斷骨鬆症，包括低衝擊性骨折 (low traumatic fracture)或單節脊椎椎體高度減少超過 20%。骨鬆症大致分為原發型(primary)與續發型(secondary)兩種。原發型骨鬆症又分為，因婦女停經而引起骨質加速流失之「停經後骨鬆症」(postmenopausal osteoporosis)(亦稱為「第一型骨鬆症」)，和老年期骨細胞功能衰退，鈣與維生素 D 不足，導致骨合成減少的「老年性骨鬆症」(age-associated osteoporosis)(亦稱為「第二型骨鬆症」)。老年性骨鬆症常見於 70 歲以上女性或 80 歲以上男性，男女比例約為 1：2，骨折的部位以脊椎與髖部為主(林詩淳、辜美安、陳妙文、蔡坤維，2013)。

根據骨折的流行病學統計，地域、種族、經濟及醫療發展情形的不同有很大的差異，例如北歐白人有較高的骨折發生率，而東方亞洲人次之，黑人有較低的骨折發生率。近來因人口高齡化及人口密度重新分布，在開發中國家，尤其是亞洲地區，骨質疏鬆症急速增加(Kanis

et al., 2012)。台灣地區調查，六十五歲以上之台灣婦女，有 20% 以上會發生脊椎骨壓迫性骨折，男性為 13%；大約 1/3 的台灣婦女在一生中會發生一次脊椎、髖部或腕部之骨折，相對的男性約有 1/5 的風險。在西方白種老年女性與男性發生骨質疏鬆性髖骨骨折比率約為 3-4:1，然而在亞洲地區卻接近 1:1。老年男性骨質疏鬆性髖骨骨折後，三個月內的死亡率是同齡的 7.85 倍，一年內死亡率可達 18-22%，遠高於女性，且於骨折後恢復自主生活的能力比女性更差，因此骨質疏鬆症不僅是停經婦女的主要臨床問題，也是老年男性必須面對的健康課題；換言之，骨質疏鬆症是影響老年人健康的常見疾病(吳至行，2013a)。據估計，在全世界每天約 2.5 萬例或每年 900 萬例骨折。對女性而言，這種風險高於乳癌、卵巢癌和子宮頸癌風險的總和；對於男性而言，這種風險高於前列腺癌的風險。發生過一次骨質疏鬆骨折後，約 50% 患者將會再發生第二次骨折，每次骨折之後，再出現新骨折的風險呈指數形式增高。這些常見的嚴重傷害帶給人們巨大的痛苦，並耗費驚人的社會和經濟成本。根據最近骨質疏鬆症流行病學資料，台灣每年每十萬女性有 392 人髖部骨折，男性有 196 人髖部骨折，髖部骨折發生率名列亞太地區第 1，全世界第九，所以臺灣被歸屬為高風險的國家(黃兆山，2013)。

骨質疏鬆症的成因主要是骨骼再塑不平衡、老化、荷爾蒙缺乏等，使骨骼破壞大於再造，骨質流失加速。其他內分泌疾病還包括：停經、性腺功能低下、甲狀腺機能亢進、副甲狀腺功能異常等。此外，長期使用類固醇、長期臥床不活動、胃腸道吸收不良；或在生活習慣上，煙、酒、咖啡過量者都會使骨質流失加速，更易引起骨質疏鬆症(黃兆山，2013)。骨質疏鬆症可能是在亞洲國家比別的地方更容易發生，潛在的危險因素，種族的差異，還有許多其他因素都與骨質疏鬆症有關的更嚴重的健康問題(Shu Yu, 2003)。這些因素包括：過早絕經、骨質疏鬆症家族史、體重過輕的身體、未生育、久坐的生活方式、某些過去手術（子宮切除、卵巢切除術早期、胃大部切除術等），特定的個人疾病史（甲狀腺功能亢進、甲狀旁腺功能亢進、庫欣綜合症、高

血糖症等等)，以及使用某些藥物（例如：長期使用類固醇、抗癲癇藥、糖皮質激素、肝素等）；另外鈣的攝取量不足，重煙草使用及重茶/咖啡消費也都是影響的重要因素(Shu Yu, 2003)。另外既有研究中指出，除了上述因素之外還包括了運動、日曬等等，因此我們也可說骨質的形成與骨質的流失是綜合許多因素的複雜結果(王昱豐、林俊龍、林英龍、李馥紋，2004)。

統計男性終其一生約有 1/5 會罹患骨質疏鬆症，由於男性在青春前期骨量成長的高峰，比女性更快且更持久，男性的外骨骼(periosteum)生長也比較明顯。當年齡增長造成內皮質骨的流失(endocortical bone loss)，男女皆有外骨膜骨的生成(periosteal apposition) 來抵抗內皮質骨流失，但男性在外骨膜骨生長比女性明顯許多，因此即使男性在內皮質骨的流失量並沒有比女性少，男性平均骨密度、質量、體積，往往比同年齡的女性來的高。因此，對男性而言，主要是骨小樑變細，女性則為骨小樑斷裂為主。由於生理上的性別差異，在男性骨質疏鬆症的成因上也因而不同(吳至行，2013a)。

一般而言，骨質疏鬆症大致分為原發性 (primary) 及次發性 (secondary) 二類，而臨床上以「原發性骨質疏鬆症」最為常見。「原發性骨質疏鬆症」又可分為停經後骨質疏鬆症和老年性骨質疏鬆症兩種，主要是由於骨骼老化、骨代謝不平衡所引起。「次發性骨質疏鬆症」，則大部分是有其他特殊因素所引起(劉文禎、洪國欽，2003)。

#### 1. 原發性骨質疏鬆症 (primary)：

原發性骨質疏鬆症分為第一型 (停經後)，常見於女性因停經導致女性賀爾蒙 (雌性素) 缺乏，以致骨質大量流失。女性的動情激素能刺激造骨細胞產生細胞介質，抑制破骨細胞活性，使骨質維持平衡狀態。一旦缺乏雌性激素，壓抑了副甲狀腺濃度，進而導致活性維生素 D 合成減少，鈣離子從骨中大量釋出，故減低鈣離子在腸胃道之吸收，導致鈣離子「負平衡」，造成骨質大量流失，加速骨質疏鬆症之發生。第二型 (老年性)，則男女皆有可能發生，是人類的自然老化過程。老化過程包括骨質的流失、骨內海綿結構的破壞及礦物質結

晶性質的改變。主要原因是長者之活性維生素 D 合成降低，致使胃腸道鈣離子吸收能力下降，骨質隨老化而逐漸流失，好發於含有大量緻密骨和海綿質的部分，可能發生骨折的部位為髖骨、脊椎、近端肱

2. 次發性骨質疏鬆症(secondary)：

可見於任何年齡之男性或女性，大部分患者是因特殊原因所引發，例如：(1).內分泌疾病：包括庫欣氏症候群、性腺功能過低、甲狀腺或副甲狀腺功能亢進、糖尿病、肢端肥大症等為了維持高血鈣濃度，加速骨質破壞，使骨骼發生脫鈣現象；(2).胃道疾病：吸收不良症候群、神經性厭食、血色素沉著病；(3).服用藥物：長期服用利尿劑藥、甲狀腺素、類固醇、抗癌藥物、抗癲癇藥物、含磷制酸劑和肝制凝素等；(4).結締組織疾病：如成骨不全；(5).骨骼疾病：多發性骨髓瘤、關節炎、類風濕性關節炎等；(6).不良生活型慣者：抽菸、酗酒、過量的飲用咖啡或可樂，亦會引發骨質疏鬆症；7.中風、長期臥床、坐式生活者或運動不足、懷孕或未產婦女，骨合成量比一般人低；8.慢性阻塞性肺部疾病及肝病、溶血性或地中海型貧血；9.癌症患者；10.其他因素：如營養不均衡（偏重高蛋白飲食）、營養不良、鈣吸收不良或鈣排泄增加等因素造成的(劉文禎、洪國欽，2003)。

男性的骨質疏鬆症的病因可分為三種，除了原發性、次發性還包括了不明病因(idiopathic)。原發性與不明病因發生率約佔 40%，次發性則可高達 60%(吳至行，2013a)。據估計，美國 55% 五十歲以上人口有低骨質密度或骨質疏鬆症，其中大約三千三百萬人有低骨質密度的現象，一千萬人罹患骨質疏鬆症。根據文獻資料指出，分析臺灣 1999~2001 年間全民健保資料庫，估計五十歲以上男性骨質疏鬆的發生率為 1.63%，女性則為 11.35%。骨質疏鬆症最常影響更年期後的婦女，使其處於可能發生骨折的危險中，超過 40% 以上的美國婦女會遭遇到脊椎、髖骨、骨盆、肋骨、前臂等部位的骨鬆性骨折(osteoporotic fracture)，進而造成失能及死亡率增加(Yang et al., 2006)。根據財團法人國家衛生研究院及行政院衛生署國民健康局的調查顯示，女性發生骨質疏鬆症的機率較男性為高，而 12-19 歲、20-34 歲、35-44 歲、

45-64 歲及 65 歲以上女性，骨質疏鬆症的盛行率分別為 0%、1.4%、4.3%、19.8%及 35.8%，顯示婦女骨質疏鬆症盛行率隨年齡的增長而增加(黎小娟、黃秀梨、楊翠雲，2010)。

### 2.1.2 骨質疏鬆症症狀及檢測方式

早期發現是困難的，因為骨質疏鬆症是一種“沉默”狀態。通常低骨量或正在進行的骨質流失是沒有明顯症狀，直到骨折後才知道患得此症。因此，臨床上患者通常會有全身無力、骨頭痛、腰酸背痛等發生在腰部、骨盆、背部區域及脊椎的症狀(Yu, 2003; 劉文禎、洪國欽，2003)。因此，需要靠儀器才能檢測而臨床診斷工具很多，其中超聲波形骨密度分析儀器，不僅能測量骨量也能反映骨質。其中以測量足跟骨較測量脛骨更能預測股骨骨折，其優點有體積小、無游離輻射、可移動、容易操作且價格費用低廉，比較適合社區篩檢骨密度之應用(陳淑華、郭美玲、黃珊、蔡來蔭，2005)。雙能量 X 光吸收測量儀(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)則是目前在骨質疏鬆症的臨床評估和骨質疏鬆性骨折的危險性最好的黃金指標之一(Chang, 2004)，茲說明三種常見的骨質疏鬆檢測方式的不同。

#### 1. 定量超聲波法 (Quantitative Ultrasound, QUS)

利用超聲波來量測聲波在骨骼中傳遞之波速，及波衰減已被提作為一種非侵入式技術來評估骨質疏鬆症，超聲波的量測可以測出骨質的彈性和強度(stiffness)，更進一步提供骨質的資訊。目前商品化的超聲波骨密度儀最常量測的部位為足跟骨 (calcaneus) 或脛骨(tibia)，大多採用足跟骨 (含 80~90%的海綿骨) 為量測位置，並分為濕式與乾式兩類，事實上乾式已漸取代濕式，利用超聲波在骨骼中傳遞速度之特性如波速 (speed of sound; SOS) 及音波衰減 (broad ultrasound attenuation; BUA) 等參數，推算出骨質疏鬆等性質(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

#### 2. 雙能量 X 光吸收測量儀 (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)

雙能量 X 光吸收儀被視為診斷骨質疏鬆症的黃金標準，可以用來測量身體的任何地方，但是通常使用於腰椎及髖骨處。其原理是利

用兩種不同能量之 X 光為射源掃描受測部位，並依據背側骨骼和軟組織吸收之量及照射到的面積換算出 BMD 值(g/cm<sup>2</sup>)，其輻射暴露劑量僅胸部 X 光的十分之一是最大的好處之一。此外，它也可以用於預測骨折風險和評估治療的反應與效果(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。台灣目前臨床診斷骨質密度標準，係依據世界衛生組織(WHO)所建議骨質疏鬆症分級方式做比較，以 T 值作為判斷標準共分 4 級，如表 2.1 所示。T 值大於-1 為正常，T 值介於-1 與-2.5 之間表示低骨質(量)，T 值小於-2.5 表罹患骨質疏鬆症，T 值小於-2.5 且併發一個部位有脆弱性骨折者，即可確定罹患嚴重性骨質疏鬆症(陳淑華、郭美玲、黃珊、蔡來蔭，2005)。

表 2.1 骨質疏鬆症分級方式

分類	判定標準 (以 T-SCORE 表示)
正常	T-score, 0 至 -1
OSTEOPENIA (骨質減少)	T-score, -1 至 -2.5
OSTEOPOROSIS (骨質疏鬆)	T-score, $\leq -2.5$
SEVERE OSTEOPOROSIS (嚴重骨質疏鬆)	T-score, $\leq -2.5$ 且有易碎性之骨折

### 3. 理學檢查方面

骨鬆症相關的理學檢查包括有身高、體重、駝背狀態、握力、手部皮摺厚度、牙齒數、臂距-身高差 (Armspan-height difference)、牆-枕部距離 (Wall-Occiput Distance)、肋骨-骨盆距離 (Rib-Pelvis Distance)。其中，體重小於 51 公斤、駝背狀態、牙齒數少於 20 顆、牆-枕部距離大於 0 公分、肋骨-骨盆距離 (Rib-Pelvis Distance) 小於兩指幅、有最大的陽性概似比 (likelihood ratio)，但沒有進一步再作檢測的話，單一項的理學檢查項目是不足以用來排除或確定骨質疏鬆症(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

#### (1) 現在身高以及年輕時身高差距

如果現在身高低於年輕時身高超過 3 公分以上，應當強烈懷疑可

能有骨質疏鬆症，同時每半年定期追蹤身高的變化，也可以知道是否有新的骨鬆性腰椎骨折的現象。然而，許多人可能無法清楚記住年輕時的身高而使此項數據無法明確運用(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

## (2) 體重資料

體重與骨密度成反比關係，體重過輕是骨質疏鬆症的危險因子之一。尤其當身體質量指數[計算方式=體重(公斤)/身高的平方(公尺)<sup>2</sup>]小於 18.5 kg/m<sup>2</sup> 時更要提高警覺。亞洲人骨質疏鬆症自我評量表(Osteoporosis Self-assessment Tool for Asians, OSTA)是一套簡易的婦女自我評估方法。從最主要的體重與年齡變項發現，體重越輕或年紀愈大的人較常發生骨質疏鬆症。把體重與年齡分級化為簡易明瞭的表格如下，讓民眾可以迅速的自我評估可能的危險程度，如圖 2.1 所示。

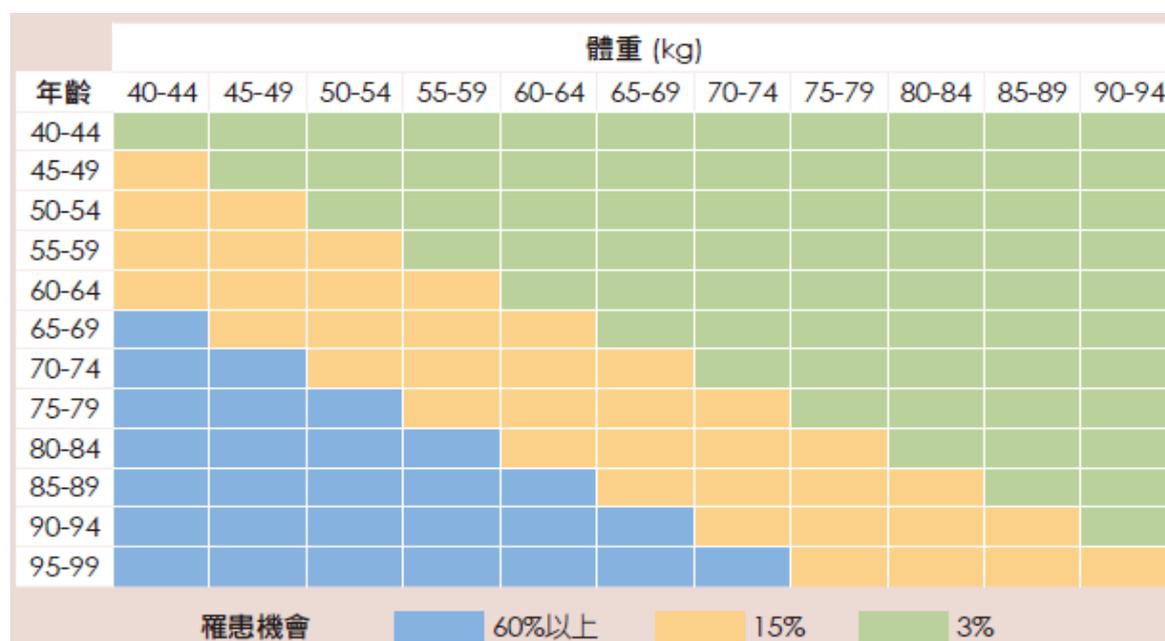


圖 2.1 OSTA 評估表

資料來源：中華民國骨質疏鬆症學會（2011）

## (3) 頭枕部與牆間距 (wall-occiput distance, WOD)

這是篩檢潛伏性胸椎壓迫性骨折的快速方法，請病患靠牆站立，兩眼自然平視，此時測量頭後枕部與牆壁的水平間距。正常人應當幾乎沒有距離或小於 1 公分，如果距離超過 3 公分要強烈懷疑，超過 6

公分時(或是一個拳頭距離)幾乎可以肯定一定有問題(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

#### (4) 肋骨下緣與骨盆間距 (rib-pelvis distance, RPD)

這是篩檢潛伏性腰椎壓迫性骨折的快速方法，請病患站立，兩手自然平舉，此時測量測面肋骨最下緣與骨盆上緣的垂直間距。正常人應當有 2-3 指寬或大於 5 公分，如果距離小於 2 公分幾乎可以肯定脊椎一定有問題(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

### 2.1.3 骨質疏鬆症常見的治療方式

骨質疏鬆症常見的治療方式共分為三種，包括了藥物、運動以及飲食三方面。臨床上常用的治療骨質疏鬆症的藥物種類有多種，茲分述如下。

#### 藥物治療

在防治骨鬆與骨折之過程中，醫療人員已全力協助患者改善其生活與環境因素，但病人因年齡、神經及肌肉等種種失能，骨密度已很低、骨骼強度不足，有很高的骨折風險，此時應考慮合併使用藥物。防治骨鬆及骨折的藥物，依其作用機轉，可分為抗破骨或抗流失類藥物、促進骨或促骨生成類藥物以及混合型三類。第一類抗破骨類藥物，包括鈣劑、維生素 D、雙磷酸鹽、雌激素受體調節劑、RANKL 單株抗體等；第二類促進骨類藥物，以副甲腺素及其活性片段為主；第三類混合型，目前只有鋇鹽一種。在使用各項藥物時，由於藥物本身多少有一些副作用，依目前已發表的臨床試驗結果，合併使用藥物並無加成效果反而會互相抵制，或是增加副作用之發生率或強度，所以目前各國各種骨鬆防治指引，均不建議併用兩種抗流失劑，或是併用抗流失劑與促進骨劑(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

#### 1. 抗破骨類藥物

##### (1). 鈣劑及維生素 D

為了正常的成長和維持，骨骼需要包含巨量營養素(蛋白質、脂肪和醣類)及微量營養素(維生素和礦物質)的均衡飲食。鈣質在骨骼中，

主要以 hydroxyapatite ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$ )的化合物形式與膠原蛋白結合。在所有的營養素中，鈣和維生素 D 被認為對骨骼的健康最重要，當飲食中鈣攝取量偏低時，身體會產生負鈣平衡。當血液中的之鈣離子濃度偏低時，會刺激增加副甲狀腺素(parathyroid hormone ; PTH)之分泌，而 PTH 可刺激腎臟內的 25-(OH) $\text{D}_3$  活化，使轉變成具生理活性之 1,25-(OH) $_2$ - $\text{D}_3$ ，然後 PTH 和 1,25-(OH) $_2$ - $\text{D}_3$  共同改變了骨骼中 hydroxyapatite 的離子價，此現象導致 orthophosphate 轉變成 pyrophosphate，以致 hydroxyapatite 變得易解離而排出鈣離子，來提升血液中鈣離子濃度，此生理現象稱為骨質回收(bone resorption)(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

此生理機制雖能維持血液中鈣離子濃度的恆度，但亦造成骨質的流失，當持續的流失會導致骨質的疏鬆，每日鈣質攝取量小於 250-500 毫克與低骨密度及較高骨折危險性相關。當給予低鈣攝取量的婦女(每日少於 500 毫克)補充牛奶，有助保持其骨質密度。高鈣攝取量與骨折危險性相關，根據國民健康署的建議目前 3-9 歲孩童每日足夠鈣攝取量(adequate intake , AI) 為 300-800 毫克，10-18 歲孩童每日足夠鈣攝取量為 1000-1200 毫克，大於 19 歲成人每日足夠鈣攝取量為 1000 毫克。國際骨質疏鬆基金會建議，停經後婦女以及大於 65 歲老年人每日鈣攝取量為 1300 毫克。

維生素 D 對骨骼肌肉系統的發展，及鈣磷代謝功能有其極為重要的角色，血液中維生素 D 測定[25(OH)D]是臨床上對維生素 D 含量最佳指標，其體內半衰期為 15 到 20 天，在補充維生素後，[25(OH)D] 在 3 到 4 月後可達到穩定濃度，也是確定維生素 D 治療劑量給予是否有效的時機。[25(OH)D]濃度大於 30 ng/ml，因可有效抑制副甲狀腺(PTH)上升，可視為體內有否足夠生理維生素 D 含量的指標，維生素 D[25(OH)D]小於 30 ng/ml 被視為不足。此現象普遍見於全世界各區域，在亞洲也不例外，如在美國約 75%，在泰國及馬來西亞達 50%，而在日本及南韓不足者更可高達 90%。因此，維生素 D 不足，因影響鈣質吸收及骨質形成進而造成較低的骨密度，是骨質疏鬆症導致骨

折重要風險因子之一。故足量的鈣質補充和維生素 D 共同攝取在骨鬆的防治上是非常重要的；在國外的分析研究中指出，維生素 D400 到 800 國際單位加上鈣質補充可相對減少骨折的產生(RR=0.82)(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

## (2). 雙磷酸鹽 (Bisphosphonates)

焦磷酸鹽 (pyrophosphate) 為抑制溶蝕的內生性物質，而雙磷酸鹽類結構與其相似，被骨骼吸收後能抑制蝕骨細胞之數量、成熟、骨骼吸聚力及促進蝕骨細胞凋亡(許淑雅、劉克仁、陳森基，2010)。雙磷酸鹽藥物之口服生體可用率極低，約使用劑量的 1-3%，吸收效果易受食物、鈣片、鐵劑、咖啡、茶類、柳橙汁影響。一旦進入人體後，很快會被血漿清除，大約 50% 會沉積到骨骼，其餘則由尿液排出，藥物沉積在骨骼的半衰期很長(蔡嘉仁、陳榮福，2013)。目前臨床上所使用的藥物有雙磷酸鹽類口服劑型有 alendronate(Fosamax)，已有一週一次劑型，減少服藥上的不便並增加服藥順從性。Risedronate (Actonel)可每月服一次，但國內無。非口服型雙磷酸鹽藥物包括三個月打針一次的 ibandronate (Bonviva)，以及一年注射一次的 zoledronic acid (Aclasta) (余傑明、吳岱穎、楊榮森、廖振焜、樓亞洲、陳建志，2012)。在許多的臨床試驗證實，雙磷酸鹽類藥物可有效增加脊椎與髖骨骨密度。

## (3). 選擇性雌激素受體調節劑(selective estrogen receptor modulator, 簡稱 SERM)

選擇性雌激素調節劑(selective estrogen receptor modulators, SERM)是一非雌激素藥物，卻可和細胞內的雌激素調節劑結合，產生類雌激素或抗類雌激素效果。大多數選擇性雌激素調節劑，在不同組織產生類雌激素或抗類雌激素的效果，其機制可由三個交互作用機轉來解釋：(1)不同層次雌激素調節劑  $\alpha$  和  $\beta$  的表現，(2)在配合基(ligand)結合時，形成不同層次的雌激素調節劑組合，(3)對共同調節蛋白質(coregulator protein : coactivators or corepressors)的雌激素調節劑，形成不同層次的表現與結合，可減少骨流失，增加骨密度，有效降低骨

折發生率(蔡嘉仁、陳榮福，2013)。Raloxifene (Evista)現被核准用於治療停經後骨鬆症，它有骨骼保護作用，但不會刺激子宮或造成內膜增生及出血，也不會刺激乳房而增加乳癌風險。Raloxifene 可預防停經後的骨流失，並降低脊椎骨折發生率(余傑明、吳岱穎、楊榮森、廖振焜、樓亞洲、陳建志，2012)。雖然在 WHI 合併雌激素荷爾蒙和黃體素治療對骨折發生與預防之研究，未發現有年齡之差異，但有些研究認為，荷爾蒙治療只對 60 歲以下之停經後婦女具預防骨質流失和骨折之效益，對 60 歲以上之停經後婦女則很少或無效果。因此，絕大多數之共識，咸以為停經後婦女骨質疏鬆症之藥物選擇取決於年齡(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。Raloxifene 是目前美國食品藥物管理局(FDA)唯一核准於預防及治療骨質疏鬆症之藥物；Raloxifene 對骨骼和脂肪代謝的效果如同雌激素，對乳房和子宮則有抗雌激素的效果，對停經後骨質疏鬆症婦女之減少骨折作用的研究中指出，Raloxifene 對罹患骨質疏鬆症造成脊椎骨折的停經後婦女，可有意義地減少新的脊椎骨折(減少 30%)，對罹患骨質疏鬆症但無脊椎骨折的停經後婦女，亦可減少 50% 脊椎骨折的發生，但對非脊椎骨折之減少則未達統計意義，Raloxifene 也可增加腰椎和股骨頸之骨密度( Delmas et al., 1997；蔡嘉仁、陳榮福，2013)。

#### (4). RANKL 單株抗體

破骨細胞的前驅者是骨髓中的單核吞噬細胞，從尚未融合成多核巨細胞前的分化，到融合，再到發展為成熟的破骨細胞，這些步驟最強力與不可或缺的調節因素，都是作用在細胞核因子  $\kappa$ B 受體活化因子(receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ -B, RANK)的配體(ligand)，全名是 RANKL；而骨骼內 RANKL 主要是由骨細胞(osteocyte)製作分泌的(蔡克嵩，2013)。RANKL 使破骨前驅細胞(osteoclast precursor)融合成多核的破骨細胞，進而作用在骨骼分解出骨骼內的鈣質，協同造骨細胞進行骨重塑作用。另外根據 FREEDOM (Fracture REduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months)臨床試驗納入 7,868 位 60~90 歲、腰椎或髖關節 T 值低於 -2.5 而高於 -4.0 的婦女，

施以每 6 個月一次接受皮下注射 denosumab，可降低新脊椎骨折達 68%、髖骨骨折達 40%與非脊椎骨折的風險達 20%(余傑明、吳岱穎、楊榮森、廖振焜、樓亞洲、陳建志，2012)。在 FREEDOM trial 全球性第三期臨床試驗中，治療組內約 4,000 名停經女性的破骨代謝指標明顯下降，三年期內腰椎、髖部、前臂骨密度明顯上升(三年約 4-9%)，脊椎骨折(減少 68%)、髖部骨折(減少 <40%)及其它非脊椎骨折(減少 20%)明顯減少(Papapoulos et al., 2012);此類藥物與雙磷酸藥物相較，有下列數個特點：(1)雙磷酸藥物長期使用後，會沈積在骨表面，停藥物仍可緩慢釋出，所以不會有停藥後的反彈性骨流失，但 RANKL 抗體不再注射後，約四個月血液濃度就很低，若不用任何藥物，半年後可能有反彈性的快速骨流失。(2)RANKL 單株抗體促成雙能量 X 光吸收儀(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)骨密度的增加，在第二年、第三年以後，一直到第八年，仍呈直線上升之狀況，不像雙磷酸藥物使用者在第二年以後骨密度上升漸緩慢。(3)RANKL 單株抗體對骨內皮質骨粗鬆多孔(endocortical porosity)有明顯的改善結果，雙磷酸藥物則無。(4)RANKL 單株抗體與 PTH(I-34)合用時，對 DXA 骨密度有加成效果，但雙磷酸藥物與 PTH (I-34)同時合用，則可能相互牽制效果(蔡克嵩，2013)。

## 2. 促進骨類藥物：副甲狀腺素(Parathyroid hormone)及活性片段

在所有治療骨質疏鬆藥物中，唯一可促進骨骼生成之藥物為 teriparatide，其為人類副甲狀腺素前 34 個胺基酸之基因重組藥物，對於腎臟和骨頭具有與內生性副甲狀腺素相同的生理活性，而對骨骼的作用與全身性暴露有關，可能促進骨骼生成或骨質溶蝕兩種相反的作用(Stroup, Kane, & Abu-Baker, 2008)。針對有關台灣與亞洲人療效之研究，teriparatide 在台灣嚴重骨質疏鬆女性患者，使用六個月，可增加骨生成代謝指標、平均有效增加腰椎骨密度 4.5%，亞洲嚴重骨質疏鬆女性患者，使用六個月可增加腰椎骨密度 5%，日本骨質疏鬆患者使用 teriparatide 12 個月可增加腰椎骨密度 10%及股骨骨密度 2.7%；24 個月可增加腰椎骨密度 14%及股骨骨密度 3.7%(Hwang et al., 2006;

Kung, Pasion, Sofiyan, Lau, & et al., 2006; Miyauchi et al., 2010)。國外在 Fracture Prevention Trial 對嚴重骨質疏鬆女性患者，研究使用 teriparatide 19 個月與安慰劑相較，可有效降低 65% 的脊椎骨折風、降低 53% 的非脊椎骨折機率；增加腰椎骨密度 9%；股骨頸骨密度 3%、增加骨生成代謝指標 (Neer et al., 2001)。另外，針對男性使用此類藥物的相關研究有數篇研究證實，副甲狀腺素療法對於男性骨量有增加的效果，然而僅有 (teriparatide, PTH 1-34) 通過台灣與 FDA 於男性骨質疏鬆症適應症，PTH1-84 劑型則無此適應症。以 437 位男性分別接受安慰劑、每天皮下注射 teriparatide 20 mcg/d 或 40mcg/d，並追蹤 11 個月的結果顯示，在脊椎骨密度依序分別增加 0.52%、5.87% 及 9.03%；股骨頸骨密度分別增加 0.31%、1.53% 及 2.93%；全髖骨骨密度分別增加 0.54%、1.17% 及 2.33%；然而在前臂骨密度則未達顯著差異。在維持兩年研究後，停藥並持續追蹤 18 個月時，曾使用 teriparatide 組仍可使男性脊椎骨折發生率下降 51%。研究指出，單用副甲狀腺素 (teriparatide, PTH 1-34) 比單用 alendronate 或兩者併用來的有效。另外 Teriparatide 的治療可減緩病人因骨質疏鬆骨折引起之疼痛，對病人骨折後之生活品質有所改善 (Finkelstein et al., 2003; Langdahl et al., 2009)。

### 3. 混合類藥物：鋇鹽 (Strontium ranelate)

鋇 (strontium ; Sr)，是化學週期表上與鈣屬同一族的元素，其作用與鈣類似，對於骨骼及牙齒的親和力最強。單純 Strontium 其生體可用率很低 (約 1-3%)，與有機酸 (Ranelic acid) 結合，能提高生體可用率至 27%。Strontium ranelate 是同時具有抑制骨質流失及增加骨質生成的藥物，它能夠增加骨質生成的原因，主要是刺激鈣離子感受器 (Calcium sensing receptor ; CaSR)，活化前驅造骨細胞 (Pre-osteoblast) 生成更多的造骨細胞來增加骨質生成。另外，在抑制骨質流失的部分，主要是 Strontium ranelate 能增加蝕骨細胞抑制分子 (Osteoprotegerin ; OPG) 的生成來阻止細胞核  $\kappa$ B 受體活化因子 (Receptor Activator of NF- $\kappa$ B ; RANK) 和細胞核  $\kappa$ B 受體活化因子配體 (RANK Ligand ;

RANKL)結合，進而抑制破骨細胞的生成及其活性。因此 Strontium ranelate 不但能抑制骨質流失，而且能同時增加骨質的生成(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。在台灣根據其療效相關之研究中指出，Strontium ranelate 對台灣骨質疏鬆女性患者，使用 12 個月，平均可增加腰椎骨密度 5.9%、股骨骨密度 2.7%及增加骨質生成代謝指標，亞洲骨質疏鬆女性患者使用 12 個月可增加腰椎骨密度 4.7%及股骨骨密度 3.2%。骨密度的改善方面，從 SOTI 及 TROPOS study 可看到，接受 Strontium ranelate 治療的病患經 3 年後其骨密度增加 14%。對男性骨質疏鬆患者可增加腰椎骨密度 5.8%、股骨骨密度 3.5% (Hwang et al., 2008; Liu et al., 2009; Ringe, Dorst, & Farahmand, 2010)。

## 運動

由於骨質疏鬆症是一種無聲無息的疾病，若無早期偵測及預防，骨折會在沒有任何警訊下發生。因此，應該鼓勵所有更年期及老年婦女採取適當的飲食攝取、規律的運動、戒煙及避免過度的酒精攝取等行為，改變策略來預防骨質疏鬆症的發生。在這些生活形態的改變中，運動是唯一能同時改善低骨質密度、增加肌力及肌耐力的方法，可預防骨質疏鬆的發生及跌倒而造成的骨折，因為運動對骨骼強度的影響比重(40%)遠超過骨代謝相關激素、鈣和維生素 D 對骨骼強度的影響(3%-10%)，是影響骨質密度的主要因素(邱麗珊，2012; 黎小娟、黃秀梨、楊翠雲，2010)。

歸納文獻後，依骨骼代謝的特質將初經前孩童至初經後合併為「初經前後」與「停經前」、「停經後」3 個階段，各階段骨質的影響

(1) 初經前孩童(premenarche children)與初經後女孩 (postmenarche girl)：青春期前之骨骼組織的生長速率快，臺灣女孩初經平均年齡為 12.9 歲，青春期約 8~18 歲的女孩，此階段的骨質受多重因素的影響持續往頂端攀升骨量在女性約 18 歲達約 90% 的最大值，若在骨骼生長之關鍵期，峰值骨量(peak bone mass)偏低，將會增加將來罹患骨鬆的可能性。在此階段提高峰值骨量，未來將有較佳的骨礦物質密度 (bone mineral density, BMD)，減少骨鬆的風險，成熟期約 18~45 歲，

骨質狀況處於最佳階段。因此，青少年成長時期為運動刺激對骨骼適應最有效的階段，此階段運動對骨量助益除了機械負荷因素外，運動對骨代謝 (metabolic) 方面，特別是骨質的轉換週期 (bone turnover) 亦不能忽略 (Guadalupe-Grau, Fuentes, Guerra, & Calbet, 2009; Kemmler et al., 2004; Turner & Robling, 2003)；(2) 停經前女性 (premenopausal female)：主要是指更年期前婦女，更年期約 45~55 歲，此時女性荷爾蒙逐漸隨年齡增長而減少，規律的月經因體內荷爾蒙平衡失調而逐漸停經，且因雌激素分泌減少，抑制骨吸收作用不足，此階段骨量流失的速率為每年 0.7%，而停經後則加劇到每年 2.5%。另外，懷孕期和哺乳期產婦在荷爾蒙有顯著的變化，亦同時會影響骨代謝和骨密度，相關的資料顯示產婦骨密度增加的現象，可能是由於血液中雌激素濃度增加，和懷孕期間體重增加導致骨骼承載的負荷增加 (Dimov, Khoury, & Tsang, 2010; T.-S. Yang, Chen, Chen, Chang, & Ng, 2004)；(3) 停經後女性 (postmenopausal women) 及老年婦女 (elderly women)：停經是女性由中年過渡至老年的轉捩點，停經後女性面臨骨量與骨骼肌快速流失的狀態，骨質如同沙漏，一點一滴逐漸流逝，髖、股骨頸、腰椎及遠端橈骨屬易流失骨質的部位。造成更年期婦女骨質密度急遽下降的主因，乃是因動情激素 (estrogen) 缺乏而造成噬骨細胞噬食骨質的速率與範圍大於造骨細胞製造新骨的速率。另外，動情激素缺乏也會直接促進骨骼中的鈣質析出，並降低血中的活性維生素 D (即  $1,25-(OH)_2D_3$ ) 濃度，導致腸胃道鈣質吸收減少，因而間接減少骨質密度。因此生理逐漸老化，荷爾蒙停止分泌，肌力減弱且骨骼較為脆弱，進而容易因骨質疏鬆而骨折、關節退化和疼痛 (黎小娟、黃秀梨、楊翠雲，2010；謝閔總、林麗娟，2012)。

運動是由單一或多個身體部位的動作 (movement) 所構成，在研究運動對骨骼健康的時候，所關注的某一動作或多個動作組合與外物有「觸碰」的情形，稱之為撞擊運動 (impact exercise)。撞擊運動中出現的反作用力與體重並非有直接關係稱為非荷體重撞擊運動 (non-weight-bearing impact exercise)。例如用拳頭擊沙袋、排球擊球、

拍手掌、用腳踢破木板、用足底踏地面（由非踏地腳支撐體重）等的動作是非荷體重撞擊運動。撞擊運動中出現的反作用力與體重有直接關係(如地面作用力)稱為荷體重撞擊運動(weight-bearing impact exercise)，走路是低強度的荷體重撞擊運動，快走是中強度的荷體重撞擊運動，而慢跑、跑步、與跳繩是屬較高強度的荷體重撞擊運動。在相關的研究結果顯示有氧運動、負重運動及阻力運動對增加更年期後婦女脊椎的骨質密度均有效，而走路也可增加脊椎及髖骨的骨質密度，有氧運動則是會增加腕部的骨質密度(Bonaiuti, Shea, Iovine, & Ciliska, 2003; 中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。運動能夠增加骨質密度的主要因素為：(1) 重力或負重：身體活動量較少者及完全臥床數週者，其骨質密度會減少，運動未合併重力刺激時，骨密的增加效益也較小；(2) 承受最大壓力之部位：運動對承受最大壓力之部位的骨骼影響最大；(3) 重複性動作：活動引起的重複壓力所負荷到的骨骼，其密度將會增加，比如長跑者的腿部骨質密度較其他部位明顯增加。而國內的相關研究也證實，不同的運動對身體不同部位的骨質有著不同程度的影響，其中以負重性的運動，而且運動時肢體活動越頻繁的部位，骨質密度的增進效果較為顯著(黃永任、羅淑芬，2007)。

## 飲食

在營養相關的非傳染性疾病的發生率中超重/肥胖的佔 50.5%，高血脂 36.1%，高血壓 30.3%，脂肪肝 22.3%，骨質疏鬆 16.1%，高尿酸血症 12.2%，糖尿病 11.2%，骨質疏鬆症現在已經是已開發國家中最重要的公共健康問題之一。根據絕經後婦女的研究發現，飲食因素和骨質疏鬆症的風險之間的關聯性，大量攝入總蛋白，動物蛋白，或鈉的都是造成骨質疏鬆症的危險因素，但植物蛋白，鈣和鐵的低攝入量卻仍夠有效預防骨質疏鬆症，另外的危險因素還包括：咖啡因和酒精(Jeongseon Kim, 2008)。

飲食中鈣質攝取不足所引起的血鈣離子濃度下降，會藉由刺激副甲狀腺素(PTH)的分泌增加活性維生素 D 的合成，以提高腸道中鈣質的吸收，並促使骨骼中的鈣質經由蝕骨作用(bone resorption)釋出至血

液中，使血鈣離子濃度回升至正常狀態。反之，當血鈣濃度上升時，則透過甲狀腺所分泌之降鈣素(calcitonin)的作用，抑制蝕骨作用並促進成骨作用(bone formation)的進行，使鈣質沈積於骨骼中，以降低血鈣濃度。飲食中足夠的鈣質攝取可抑制 PTH 分泌，以減少蝕骨作用過度進行，並提供骨再塑作用中構成新骨質的成份(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

維生素 D 則與維持體內鈣及磷的平衡有關，且是腸道對鈣飲食中鈣質的主動吸收作用的調控因子，因此與骨骼健康有密切的關係。由於含有維生素 D 的天然食物種類並不多，因此除了維生素 D 強化食品及補充劑之外，一般仍以照射陽光是獲得維生素 D 的主要來源。缺乏維生素 D 會導致骨骼鈣化不足，造成兒童的佝僂症(rickets)或是成年人的軟骨症(osteomalacia)，並且可能導致骨質疏鬆而增加骨折的危險性。補充維生素 D 對於降低非脊椎骨折，或髖骨骨折的危險性與血清 25(OH)D 濃度間具有劑量效應(75 nmol/L 以上時)。補充維生素 D 可改善肌肉功能而降低跌倒的危險性，但血清 25(OH)D 若低於 60 nmol/L 則無顯著效果。因此美國及加拿大建議老年人維持血清 25(OH)D 濃度在 75 nmol/L，以達降低非脊椎骨折及減少跌倒之效果。由於飲食中維生素 D 含量有限，對於大多數成年白種人難以完全藉由日光曝曬而產生足以維持此濃度之維生素 D<sub>3</sub>(中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

蛋白質是構成骨基質(bone matrix)的重要成份之一，然而關於蛋白質營養狀況，或飲食中蛋白質攝取與骨骼健康的相關研究結論並不一致。飲食中所攝取的蛋白質—特別是動物性來源的蛋白質—被認為代謝後易增加人體的酸負荷(acid load)，而使血中酸鹼度降低。人體為了調控酸鹼平衡恆定作用的機制之一，即為提高蝕骨作用以釋出骨骼中的質子和各種鹼性離子，因而被認為會造成骨質流失。而另一方面，蛋白質攝取也被認為會增加尿鈣流失，而影響人體的鈣留存量(calcium retention)。然而就許多研究分析的結果顯示，每公斤體重 1.0-1.5 克的蛋白質攝取量，與維持正常的鈣恆定作用具有正相關性，

亦不會影響骨骼系統的代謝。Darling 等人於 2009 年所進行的系統性回顧和整合分析中，橫斷式的調查或世代研究在各主要部位的 BMD 與蛋白質攝取量皆有正相關性，蛋白質攝取量約可解釋 1-2% 的 BMD。RCTs 所進行的整合分析顯示，蛋白質介入補充與腰椎骨密度具有顯著正相關(補充組與對照組 weighted mean difference = 0.02, 95% C.I. = 0.00-0.04)，且可降低蝕骨作用指標。然而在減少髌骨骨折發生危險性方面，無論是世代研究或補充介入皆缺乏顯著明確的關聯性。我國現行對成年人蛋白質的攝取建議量(RDA)分別為:19-30 歲男性 60g/日，女性 50g/日；31-50 歲男性 56 g/日，女性 48g/日；51-70 歲男性 54g/日，女性 47g/日；71 歲以上男性 58g/日，女性 50g/日 (Darling, Millward, Torgerson, Hewitt, & Lanham-New, 2009；Kerstetter, O'Brien, & Insogna, 2003；中華民國骨質疏鬆症學會，2011)。

磷與鈣所形成的 hydroxyapatite[Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>]是骨基質中主要的礦物結晶鹽，此外，血磷濃度也受到內分泌機制的嚴密調控。磷缺乏引起之低血磷會影響成骨作用及礦物化作用，並刺激 PTH 分泌而增加尿鈣流失。飲食中未被吸收的鈣質，可能會與其他包括磷在內的礦物質複合而影響吸收，而骨質疏鬆症患者，特別是老年人，在接受刺激骨質生成作用類的抗骨鬆藥物治療，及合併使用較高劑量的鈣補充劑時，應特別注意磷的攝取量是否足夠維持正平衡，以免影響骨基質的生成作用。至於維生素 K，是骨鈣蛋白(osteocalcin)進行羧化作用(carboxylation)所必需的輔因子。骨鈣蛋白是骨基質中含量最多的非膠原類(non-collagen)蛋白質，其羧化作用與捕捉固定 hydroxyapatite 的能力有關，因而可能影響成骨作用及骨密度、骨骼強度等。測定血中羧化不完全(under carboxylated)的骨鈣蛋白佔總骨鈣蛋白的比例(%ucOC)，可作為維生素 K 營養狀況的指標之一。天然食物中的維生素 K 包括存在於綠葉蔬菜或部份植物性油脂中的 phyllo Quinone(K<sub>1</sub>)，以及可在動物組織中發現或由腸道菌叢製造之 menaquinones。然而，部分文獻中雖表示對於維生素 K 能預防骨質流失並無顯著性差異，但若以停經後的婦女進行文獻回顧，卻可發現補充維生素 K<sub>1</sub> 或 K<sub>2</sub> 雖未能明顯改善骨密度，但可顯著降低血中 ucOC 的比例，並減少股骨頸

骨折的發生率。因此可推論，較高的維生素 K<sub>1</sub> 攝取，或是維生素 K 的補充(MK-4)可能增加骨鈣蛋白的羧化作用，而改善骨骼強度減少骨折發生率(Cashman & O'Connor, 2008; Cockayne et al., 2006; Heaney, 2004; Iwamoto, Sato, Takeda, & Matsumoto, 2009; Shea & Booth, 2008)。

## 2.2 生活型態 (Life style)

長年來骨質疏鬆症對人類生活品質的威脅已為公認事實，近年來生活形態改變，更使骨質疏鬆症受到重視。骨質 (bone mass) 在兒童及青少年時期快速增加，約於 18-20 歲達到巔峰，之後隨著年紀增加及其他因素而慢慢流失骨質。骨質巔峰並非每個人皆相同，有 60-80 %取決於基因，20-40%取決於後天因素，例如營養的攝取 (尤其是鈣質及維生素 D)、運動、生活習慣、某些疾病及使用之藥物(許淑雅、劉克仁、陳森基，2010)。本節針對吸菸、酗酒、咖啡因以及缺乏運動加以敘述。

### 吸菸

由於在 19 世紀 50 年代的香菸普及化，以及在 20 世紀的日益商業化，吸菸已經對人類的生活方式產生巨大影響。值得注意的是，與吸菸相關的疾病的發病也有日漸增長的趨勢。吸菸在大多數國家的成長速度大約是 25-35%，然而吸菸對身體有負面影響，有吸菸習慣的話，將有較高的骨質疏鬆罹患。文獻資料中指出，針對抽菸的族群做分析結果得知過去 20 年每天一包菸之抽菸者在全身、脊椎及股骨有較低之 BMD。另外，並指出婦女停經前抽菸與不抽菸之族群其 BMD 無顯著差異，但停經後抽菸之族群其 BMD 明顯比不抽菸之族群低，此差距又隨年齡增加而加大。因此，長期抽菸會增加骨吸收並減少骨生成，同時體重的減輕等均會降低骨密度，進而增加腰椎及髖關節的骨折機會(Ruby L.Y. Chan, 2012)。

### 酗酒

資料顯示酗酒的婦女可能會因營養狀況不好、鈣吸收受到阻礙、酒精的毒性作用及成骨細胞活性降低，導致骨生成減少，而增高罹患

骨質疏鬆症的機率。根據一項針對 77 名酗酒婦女在骨密度之研究，依據年齡、身高及體重與另外 77 名對照組配對比較，發現股骨頸的平均骨密度較低 7.1%，腰椎骨較低 2.5%，顯示酒癮婦女的骨密度較低於未酗酒婦女促進骨骼健康不可或缺的要素之一。過度飲酒會干擾鈣質的吸收，且導致尿中缺鈣，而飲酒過量也會增加跌倒及發生骨折的風險。因此，可以指出酒精與脊椎之 BMD 呈正相關。另文獻也另外分析了 7598 名平均年齡 79.9 歲的高齡婦女的飲酒情況，對骨密度的影響，結果發現每天酒精攝取量在 11~29g 者，其股骨頸的骨密度高於不飲酒者，但酒精攝取量超過 30g 者，其全身的骨密度明顯低於不飲酒者，因此他們認為少量的飲酒可減少骨量之流失，但過量的飲酒會增加骨量之流失(Ali, 2002)。

### **咖啡因**

攝取咖啡會增加鈣自尿液排除，以髖骨骨折患者之咖啡飲用的量做長期相關比較研究，發現骨折的發生率與咖啡因的攝取量成正比(Lappe, 2002)。

### **缺乏運動**

美國運動醫學會(American College of Sports Medicine)提出，負重性身體活動對骨骼之發育與維持是必要的，婦女藉由增加活動量可避免因為少動而造成骨流失。臨床上，病患因生病可能導致肢體活動受限而缺乏運動，也相對容易發生局部骨流失。因此，藉由運動可預防骨流失，且藉由日常運動能增強肌肉張力、反應速度、平衡及協調性，能避免跌倒並能增高股骨的骨密度。另根據研究發現，以 43 名身心健康月經正常的婦女為受試對象，其中 22 名從事規律運動(平均運動年數  $4.43 \pm 2.94$  年)為實驗組，另外 21 名不運動的婦女為對照組。採用雙能量 X 光吸收骨密度測定儀(DXA)測量受試者的骨密度值，結果發現實驗組的骨密度顯著的優於對照組( $p < 0.01$ )。此一結果顯示，長期規律運動對於提高停經前婦女骨密度具有顯著的功效(Hawker, Jamal, Ridout, & Chase, 2002; 吳貴瑤, 1999)。

## 2.3 慢性疾病 (Chronic disease)

骨質疏鬆症可分為原發性和繼發性，原發性骨質疏鬆和老化及其造成之性腺功能不足有關，而繼發性骨質疏鬆則和慢性疾病、藥物使用及營養缺乏導致骨頭代謝異常有關。本節針對常見引起骨質疏鬆症的慢性疾病，包括：糖尿病、腎臟病以及使用類固醇治療之慢性病等三類加以敘述。

### 糖尿病

隨著人口老化，糖尿病與骨質疏鬆症的盛行率日漸增高，兩者之間的關係也愈來愈受到重視。研究顯示，髖骨骨折率在第一型糖尿病患者增加 6.3-6.9 倍，在第二型也增加 1.4-1.6 倍。台灣 1997-2002 年的健保資料庫顯示，以 50 萬糖尿病患者就醫資料分析發現，女性患者發生非交通事故性髖骨骨折率約比一般人增加 72%，男性增加 28%。以健保資料庫分析髖骨再骨折發生之危險因子中，除了遵醫囑性不佳之外，糖尿病患者也可能增加 28% 的髖骨再骨折機率。因此，糖尿病患者要注意骨質疏鬆性骨折的危險性。為何糖尿病患者的骨鬆性骨折發生機率較高？許多學者提出各種可能的原因。第一型糖尿病患者因為胰島素缺乏所以骨密度顯著低於非糖尿病患，髖骨骨折機率可以高達 6-8 倍。第二型糖尿病患者之骨密度並未低於非糖尿病患，甚至高於非糖尿病患，然而髖骨骨折發生率仍顯著較高，因此進一步的分析發現糖尿病人的骨強度 (bone strength)，會因為深度糖化末端產物 (advanced glycation end products, AGEs) 是糖尿病患者的主要代謝產物之一，與導致血管病變與腎病變等有關。AGEs 會蓄積在骨骼的膠原蛋白中，破壞骨膠原蛋白的連結 (collagen cross-linkage) 引發骨吸收，因此會使骨強度降低。另外，AGEs 也會影響糖尿病患者血管的通透性 (permeability)，造成周邊微血管病變使骨骼血流量減少，影響骨生成與骨品質導致易脆性增加。另外文獻也指出，第二型糖尿病患者雖有較高的骨密度，但其骨折風險卻顯著增高，可能來自骨品質 (bone quality) 較差或骨強度 (bone strength) 減弱，導致骨折風險不減反增。骨品質受骨形狀、大小、微結構、骨礦物質和膠原蛋白含量之比

例影響。骨強度由骨密度和骨品質共同決定，骨強度高能抵抗外力，降低骨折發生率，但其間的作用機轉複雜並未完全確立。(吳至行，2013d;李雨軒、吳英黛、簡盟月，2014)。

### 腎臟疾病

依據統計全世界將近有 180 萬透析人口，腎臟疾病人口每年更以 7%~8% 的速度在增加。2009 年臺灣末期腎臟疾病發生率及盛行率均高居世界第一位，每百萬人口為 2447 人，遠超出日本及美國。因此，隨之而來的不僅是國家醫療成本的提升，對於慢性腎臟疾病者而言，更須不斷面對合併症的威脅。近年來國內、外學者對於透析病人的合併症、腎骨病變治療及生活品質已有多項研究報告，然而對於血液透析族群骨密度流行病學及其影響因素之探討則付之如闕。另外，慢性腎臟衰竭會產生高血磷、低血鈣、活性維他命 D 缺乏等併發症。如果沒有進一步治療，高血磷、低血鈣、活性維他命 D 缺乏會導致副甲狀腺素濃度上升進而造成嚴重的次發性副甲狀腺亢進症(secondary parathyroidism)；之後，過高的副甲狀腺素作用導致骨頭中鈣、磷的釋出，依序可能會發生疼痛性骨折(painful fracture)、棕色瘤(brown tumor)、全身性骨質減少(generalized osteopenia)。腎骨病變(osteodystrophy)為血液透析病人的主要合併症之一，為末期腎臟疾病之併發症所產生的代謝性骨病變，主要是因為高血磷、活性維他命 D 缺乏及低血鈣造成的副狀腺機能亢進，進而引發的「骨骼病變」。依照組織病理學的發現，可將腎性骨病變分成兩類：一是高代謝率骨病(high turnover bone disease)，包括纖維性骨炎，及混合性骨病變；另一類是低代謝率骨病(low turnover bone disease)，包括軟骨症，不發育性骨病變及鋁中毒。雖然腎性骨病變的發生起始於腎衰竭的早期，但是有症狀，卻多在需要開始透析治療之後。臨床可能產生的症狀有骨骼疼痛；軟骨症比較容易引起骨骼疼痛。瀰漫性而且無特定位置的骨頭酸痛，這種酸痛感覺之位置很深，發生在下腰部，臀部，膝關節及下肢等，尤其在運動時及加壓處時會更加嚴重。骨骼變形及生長停頓。容易骨折，主要部位在肋骨，鑷骨，脊椎骨，及股骨頸等(郭俐蘭、

蔡維河、余錦美、洪瑞伶、楊芝青，2012；黃柏昌、莊奇錫、蘇世斌、簡志強，2011)。

### 使用類固醇治療的慢性病

文獻中指出 1930 年代類固醇開始大量使用後，就有研究指出過高的類固醇劑量和骨折的關聯。類固醇常被使用於 0.5% 至 2.5% 的成年人，因此，類固醇引起骨質疏鬆症(骨鬆症)或骨折是最常見的併發症之一。而是否會引起骨質疏鬆症或骨折，則取決定於每天和累積的劑量之外還受其他因素影響，包括基礎骨密度(BMD)、年齡、性別、荷爾蒙狀態、原來疾病是否仍存在，以及個人對類固醇的敏感性等等。類固醇所引起的骨質疏鬆症最常見的組織形態學變化是骨量減少，雖然皮質骨也會受影響，但這種變化在骨骼中含海綿骨比例高的部位較明顯，因為類固醇對骨形成和吸收都有影響，而這些影響主要是透過破骨細胞(osteoclast)引起的骨流失和其後階段由於骨形成減少，進而造成總骨量損失。其主要機轉可分為影響骨中破骨細胞、造骨細胞(osteoblast) 和骨細胞(osteocyte)等代謝直接作用，以及影響鈣吸收進而影響骨代謝的間接作用。當直接作用於破骨細胞方面，治療時使用類固醇所造成之骨吸收增加，可能肇因於次發性副甲狀腺機能亢進，及雌激素、睪固酮、源自腎上腺之男性激素等之合成減少，以致產生骨吸收增加。骨細胞已被發現有許多功能，它可透過調節破骨細胞和造骨細胞活性，可影響骨重塑過程。在文獻中也指出在海綿骨骨重塑過程中，骨細胞，而非造骨細胞或其前身細胞，乃是促成破骨細胞生成的 RANKL 的主要來源。腫瘤因子和類固醇等會誘導成骨細胞的細胞凋亡，而骨細胞的凋亡過程則會促進 RANKL 從骨細胞釋放出來，進一步造成破骨細胞的活化，導致骨流失。在間接的作用方面，類固醇會直接刺激副甲狀腺素的分泌，以致增加骨細胞及腎小管細胞對副甲狀腺素的敏感性。在類固醇開始治療的早期，此作用會改善鈣吸收，包括在腸道更有效的吸收鈣以及在腎臟的重吸收增加，並且活性維生素 D 的生成。但在骨組織中，如長時間暴露於高濃度的副甲狀腺激素時，則會增加鈣的再吸收量，導致 25-氫氣 D<sub>3</sub> 和骨化三醇(calcitriol)

的血中濃度減少。進而使血清降鈣素(calcitonin)濃度會升高，抑制破骨細胞的吸收活性，造成負向的鈣平衡。雖然說繼發性甲狀副腺功能亢進曾被認為在類固醇引起的骨質疏鬆症扮演某種角色，但卻未能在接受類固醇治療者身上發現副甲狀腺濃度有確定升高現象。若從類固醇引起的骨質疏鬆症患者的骨切片進行組織形態學分析時，可發現病患骨重塑會減少，而繼發性副甲狀腺功能亢進患者則發現到骨重塑會增加(鄭添財、尤珊富，2013；薛樹清、呂旭峰，2005)。

## 第三章研究方法

### 3.1 研究設計與對象

#### 研究設計

本研究採橫斷式研究設計 (cross-sectional study)，以結構式量化問卷，由個案自行填答，收集骨質疏鬆症個案之基本資料、罹患骨質疏鬆症之危險因子、生活型態，並以 GE Lunar DPX NT 測量個案之骨密度，以瞭解各項危險因子與骨密度之相關性。研究流程如圖 3.1 所示。

#### 研究對象

本研究以中部某區域級教學醫院中，罹患骨質疏鬆症並排除已使用骨水泥治療患者為對象。向其解釋研究目的與流程，經同意後收案。骨質疏鬆高危險群是指因年齡、性別、疾病、生活型態或是服用某些藥物，而影響骨質生成或加速其流失所致可能罹患骨質疏鬆症者。而本研究之選樣條件 (Inclusion criteria) 指：20 歲以上、能國台語溝通，或中文書寫以及診斷為骨質疏鬆症之患者。排除條件 (Exclusion criteria) 為：使用骨水泥治療之民眾、任何無法採平躺接受骨密度測試，及無法以國台語溝通或中文書寫者。

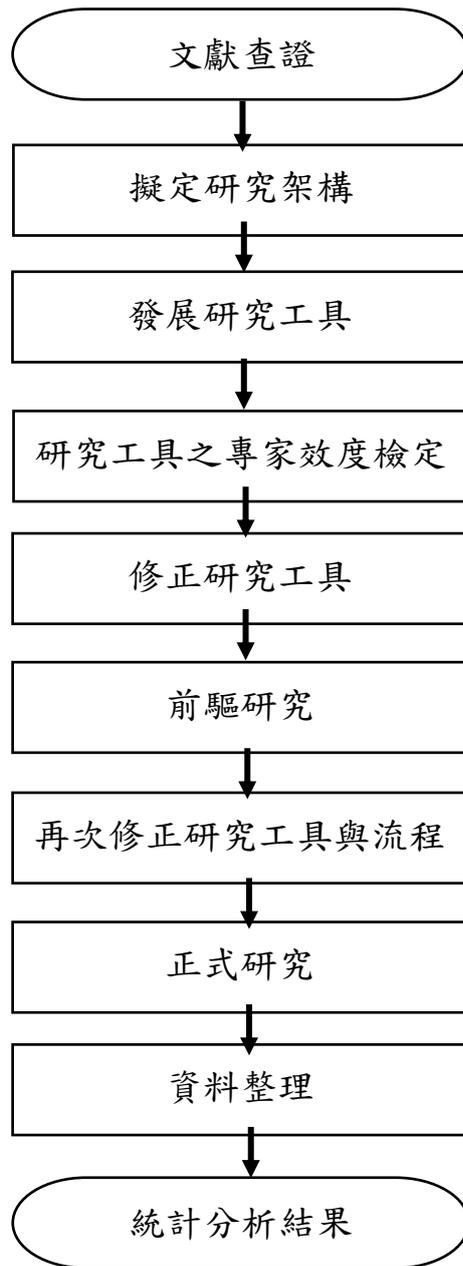


圖 3.1 研究流程

### 3.2 研究工具

本研究所採用之工具為結構式量化問卷，如附件 1 所示，及雙能量 X 光吸收骨密度儀。結構式量化問卷乃參考國內外文獻，依研究目的與研究架構自行研擬，包括三大部分：(1) 個案基本資料、(2) 骨質疏鬆症危險因子、(3) 繼發性骨質疏鬆症危險因子。

### 3.2.1 結構式量化問卷

#### 1. 個案基本資料：

包括個案之性別、年齡、居住區域、體身體質量 (BMI) 以及罹患骨質疏鬆症之家族史等。

#### 2. 骨質疏鬆症危險因子：

包括停經、性腺疾病、骨折病史以及生活型態 (包括鈣質、維生素 D 攝取情形、吸菸行為、酒精攝取等)。

#### 3. 繼發性骨質疏鬆症危險因子：

包括藥物史、疾病史，以自填問卷方式，由受試者自行填答 (藥物史及疾病史部分除由受試者自答輔以研究者查閱病歷補充)。

### 3.2.2 雙能量 X 光吸收骨密度儀

本研究使用 GE Lunar DPX NT，如圖 3.2 所示，來進行個案之骨密度檢測，所測得之骨密度為 T-score 值。本研究乃採用世界衛生組織 (1994) 以雙能量 X 光吸收儀 (DEXA) 所測得之年輕白人女性腰椎骨密度，所訂定之 T-score 為骨質疏鬆症診斷標準依據 (Siris et al., 2001)。將個案之骨質流失程度分成四級：T-score 為 -1 以上代表正常 (normal)，T-score 為 -1 至 -2.5 則是骨質減少 (osteopenia)，T-score 小於 -2.5 則為骨質疏鬆症 (osteoporosis)，Tscore 小於 -2.5 且合併一個部位以上之骨折則定義為嚴重骨質疏鬆症 (severe osteoporosis)，如圖 3.3、3.4 所示。



圖 3.2 雙能量 X 光吸收骨密度儀

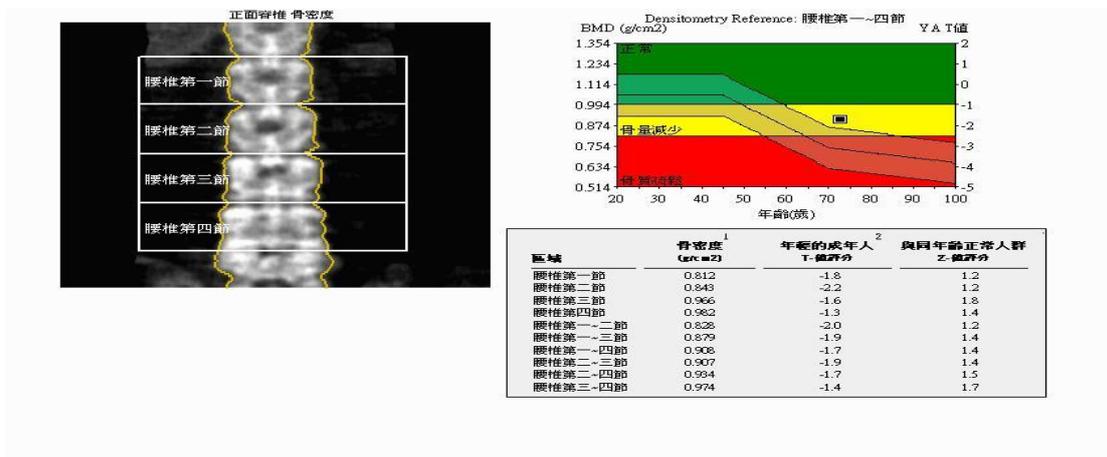


圖 3.3DXA 檢查報告-脊椎

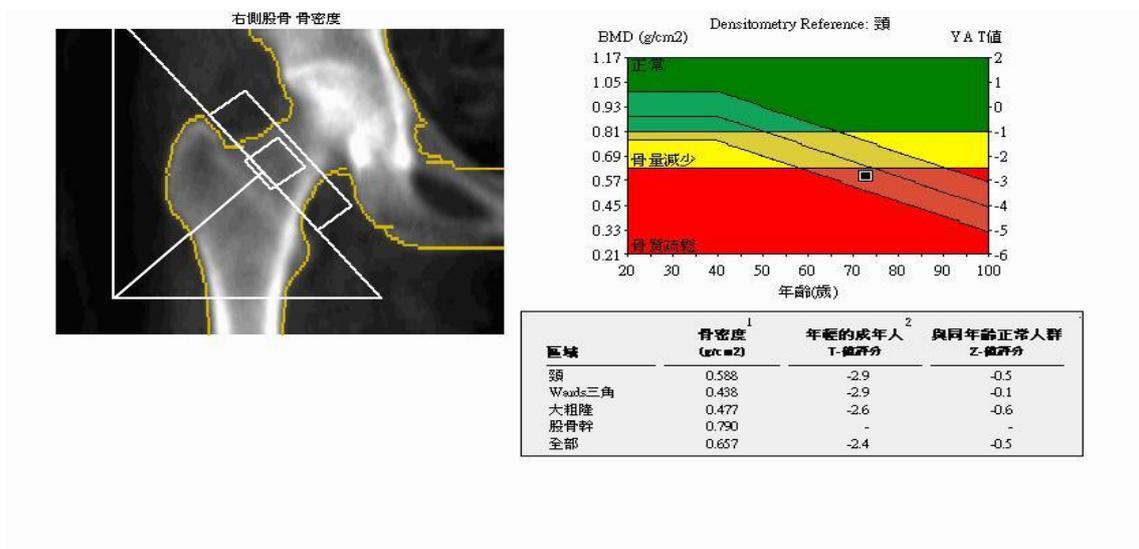


圖 3.4DXA 檢查報告-髖關節

### 3.2.3 結構式問卷之效度、信度檢定

本研究之結構式問卷，如附件 1 所示，主文經國際骨質疏鬆症基金會 (IOF) 授權使用其所提供之骨質疏鬆症風險因子評估。另僅增加個案性別、喝酒及抽菸頻率、曾罹患慢性疾病別、職業別以及教育程度等選項進行相關研究與調查，故本研究之結構式問卷效度及信度則不另做檢定。

### 3.3 研究資料收集過程

本研究資料收集過程分兩階段進行，第一階段為前驅研究階段，目的在檢視修定量表、預估問卷回收率、推測所需之樣本數及發現研究中可能遭遇之困難；第二階段為正式研究階段。研究在取得人體試驗委員會（Institutional Review Board）之同意後開始進行。

前驅研究階段，研究者透過行政聯繫取得中部地區某區域級教學醫院行政主管之同意，於 103 年 09 月 01 日至 09 月 15 日至該院進行收案，由研究者先查閱個案病歷，向符合收案條件之個案說明本研究之目的，徵得同意後，再給予問卷當場填答，符合收案條件者共 15 位，同意填答者有 14 位，1 位拒絕，參與率為 93.33%，共取得有效問卷 14 份，並於問卷填答完畢後測量骨密度，並將測量結果當場告知個案。於前趨研究收案過程中發現部分符合收案條件之受試者（ $n=4$ , 28.6%）無法自行書寫，故由研究者逐題唸出問卷題目，由個案回答後，研究者依據個案之回答填寫問卷。為確保研究之一致性，所有之訪談皆由研究者一人執行。

研究者於 103 年 11 月 01 日至 104 年 01 月 31 日全天至該院進行收案，由研究者先透過其主治醫師之轉介，向符合收案條件之個案說明本研究之目的，徵得同意後，再給予問卷，如附件 1 所示，當場填答。無法書寫者由研究者逐題唸出，由個案回答後，研究者依據個案之回答填寫問卷，並於問卷填答完畢後予測量骨密度，且當場告知個案測量結果，基於倫理考量，並給予適當之衛教。於收案期間有 3 位個案拒絕參與，拒絕率為 0.5%，共取得問卷 267 份，排除在骨質疏鬆症認知與預防行為部分填答不完整之問卷 6 份後，共取得有效問卷 261 份，其中符合收案條件無法自行書寫，由研究者採逐題問答方式填答問卷者佔 22.98%（ $n=60$ ）。Muncer、Taylor 及 Smith（1999）指出為推估研究所需之樣本數應參考文獻與利用統計軟體的檢力分析（power analysis）。本研究以主要假設「研究對象之生活型態、罹患之慢性病會影響其對骨質疏鬆症之好發情形」來推估研究所需之樣本數，將所得的資料進行檢力分析（power analysis）。研究結果顯示，

以 261 份問卷資料進行分析，設  $\alpha=0.05$ ，採雙尾檢定，以 Brenstine、Rothstiner 及 Cohen (2001) 所設計的 Sample Power 2.0 版進行檢力分析，結果  $\text{power}>0.8$ ，顯示本研究具足夠之檢力。

### 3.4 資料分析方式

問卷資料分析，以 SPSS/PC 18.0 版套裝統計軟體，依研究目的及研究變項性質進行統計分析。描述性統計以百分比 (%)、平均值 (Mean, M)、標準差 (Standard Deviation, SD) 來表示。推論性統計以單因子變異數分析 (ANOVA)、 $t$ -檢定 ( $t$ -test)、杜凱氏最誠實顯著性差異 (Tukey HSD) 檢定進行分析。

#### 單因子變異數分析 (ANOVA)

為資料分析中常見的統計模型，主要為探討連續型 (Continuous) 資料型態之因變量 (Dependent variable)，與類別型資料型態之自變量 (Independent variable) 的關係。當自變項的因子中包含等於或超過三個類別情況下，檢定其各類別間平均數是否相等的統計模式，廣義上可將 T 檢定中變異數相等 (Equality of variance) 的合併 T 檢定 (Pooled T-test) 視為是變異數分析的一種。基於 T 檢定為分析兩組平均數是否相等，並且採用相同的計算概念，而實際上當變異數分析套用在合併 T 檢定的分析上時，產生的 F 值則會等於 T 檢定的平方項。

變異數分析依靠 F-分布為機率分布的依據，利用平方和 (Sum of square) 與自由度 (Degree of freedom) 所計算的組間與組內均方 (Mean of square) 估計出 F 值，若有顯著差異則考量進行事後比較或稱多重比較 (Multiple comparison)，較常見的為 Scheffé's method、Tukey-Kramer method 與 Bonferroni correction，用於探討其各組之間的差異為何。在變異數分析的基本運算概念下，依照所感興趣的因子數量而可分為單因子變異數分析、雙因子變異數分析、多因子變異數分析三大類，依照因子的特性不同而有三種型態，固定效應變異數分析 (fixed-effect analysis of variance)、隨機效應變異數分析 (random-effect analysis of variance) 與混合效應變異數分析

(Mixed-effect analysis of variance)。然而第三種型態在後期發展上被認為是 Mixed model 的分支，關於更進一步的探討可參考 Mixed model 的部份。

變異數分析優於兩組比較的 T 檢定之處，在於後者會導致多重比較 (multiple comparisons) 的問題而致使第一型錯誤 (Type one error) 的機會增高。因此比較多組平均數是否有差異則是變異數分析的主要命題。變異數分析 (ANOVA) 是一系列統計模型及其相關的過程總稱，其中某一變量的方差可以分解為歸屬於不同變量來源的部分。其中最簡單的方式中，變異數分析的統計測試能夠說明幾組數據的平均值是否相等，因此得到兩組的  $t$  測試。在做多組雙變量  $t$  測試的時候，錯誤的幾率會越來越大，特別是 I 型錯誤。因此，變異數分析只在二到四組平均值的時候比較有效。

### **$t$ -檢定 ( $t$ -test)**

學生  $t$  檢驗 (英語: Student's  $t$ -test) 是指零假設成立時的任一檢定統計有學生  $t$ -分布的統計假說檢定，屬於母數統計。學生  $t$  檢驗常作為檢驗一群來自常態分配母體的獨立樣本之期望值的是否為某一實數，或是二群來自常態分配母體的獨立樣本之期望值的差是否為某一實數。

### **杜凱氏最誠實顯著性差異 (Tukey HSD)**

Tukey 多重比較法是，將每一個試驗組與每一個試驗組逐一比較。如果試驗組與控制組的樣本數目不相等，Tukey 法是最佳選擇。Tukey 法首先對於成對數據群具有最大不同平均值的兩組數據進行檢定。以一個  $q$  統計量用以判別組間的不同是否顯著， $q$  統計量來自最大的平均值減最小的平均值，再除以所有族群其平均值之標準差。所有族群平均值的標準差之總和除以樣本數目稱為族群之的均方 (Mean Square Within, MSw)，在許多統計軟體均有計算並加以呈現。 $q$  值再與特定的  $q$  表查對其臨界值 (Critical  $q$ -value) 加以比較。如果計算之  $q$  值大於  $q$  表中的臨界值，即是代表有統計顯著性差異，另外在平均值具有最大差異的兩組數據完成比較之後，再進行第二對數據之比

較。此比較作業持續進行，一直到  $q$  值不高於臨界  $q$  值。Tukey 法的優點是成對比較，計算方式簡單，對不相同樣本數目之處理也可進行比較。其缺點是檢定力不如其他方法，而且無法進行複雜化數據群的比較(McHugh, 2011)。

## 第四章 研究結果

### 4.1 個案基本資料分析

研究發現，261 位受試者中男性佔 10%，女性佔 90%，平均年齡為 74.75 歲 ( $SD = 11.4$  歲)，最年輕者為 31 歲，最年長者為 98 歲，如表 4.1 所示。體型方面，依行政院衛生署 (2004) 定義，身體質量指數 (BMI)  $\geq 24$  即代表「體重過重」來區分，近半數個案 (40.7%) 體重正常 ( $18.5 \leq BMI < 24$ )，然而過重者 ( $24 \leq BMI < 27$ ) 亦佔了三成五，其餘體重過輕者 ( $BMI < 18.5$ ) 佔 3.7%，輕度肥胖 ( $27 \leq BMI < 30$ )、中度肥胖 ( $30 \leq BMI < 35$ ) 與重度肥胖 ( $BMI \geq 35$ ) 則分別為 13%、3.7% 及 3.7%；居住區域，依台灣鐵路局所公告的行駛區域分為山線地區、海線地區以及屯區與原台中市區，其中海線地區佔 86.2%、山線地區佔 8.1%，屯區與原台中市區則佔了 5.7%。個案健康狀況方面：罹病種類中，以高血壓佔最多數 (34.9%)，慢性腎臟病佔 24.1%，糖尿病佔 23.8%，心臟病佔 16.9%，氣喘佔 5.0%，甲狀腺機能亢進佔 4.6%，腫瘤佔 0.4%；藥物史中，服用類固醇者約 2.3%；疾病史：在過去病史與家族史方面，有骨折過去病史者佔了 69.7%、停經則為 84.7%、骨鬆家族史為 0.4%；生活習慣方面：抽菸佔了 1.5%，喝酒佔了 0.8%。

個案之骨密度情形，正常 (T-score 為 -1 以上) 者 6 位 (2.3%)，骨質減少 (T-score 為 -1 至 -2.5) 共 72 位 (23.6%)，骨質疏鬆 (T-score 小於 -2.5) 者為 183 位 (70.1%)，如表 4.1 所示。在危險因子罹患情形與骨密度相關性的個案特質探討中，性別方面：男性 26 位，女性 235 位；年齡分佈方面以 81~90 歲佔最多 (81 位)，71~80 歲 77 位，61~70 歲 58 位，小於 60 歲有 31 位，大於 91 歲有 14 位。身體質量方面，由於收集資料時測量受限，故身體質量方面僅能收集到 54 位，進行分析，體重過輕者 ( $BMI < 18.5$ ) 2 位，體重正常 ( $18.5 \leq BMI < 24$ ) 22 位，過重者 ( $24 \leq BMI < 27$ ) 19 位，輕度肥胖 ( $27 \leq BMI < 30$ ) 7 位，中度肥胖 ( $30 \leq BMI < 35$ ) 2 位以及重度肥胖 ( $BMI \geq 35$ ) 2 位。居住地區方面為海線地區最多有 225 位，山線地區 21 位，

屯區及原台中市區則有 15 位；具有骨質疏鬆症家族史為 1 位。

表 4.1 個案基本資料描述

	變項	N	%
性別	男	26	10
	女	235	90
居住地區	山線地區	21	8.1
	海線地區	225	86.2
	屯區及原台中市區	15	5.7
年齡分佈	<60 歲	31	11.9
	61-70 歲	58	22.2
	71-80 歲	77	29.5
	81-90 歲	81	31
	>91 歲	14	5.4
體型(BMI)	<18.5	2	3.7
	18.5-24	22	40.7
	24-27	19	35.2
	27-30	7	13
	30-35	2	3.7
	>35	2	3.7
疾病史	心臟病	44	16.9
	糖尿病	62	23.8
	高血壓	91	34.9
	氣喘	13	5
	甲狀腺疾病	12	4.6
	慢性腎病	63	24.1
	腫瘤	1	0.4
	骨折	182	69.7
	停經	221	84.7
生活型態	抽菸	4	1.5
	喝酒	2	0.8
常用藥物	類固醇	6	2.3

以 t-test 及 ANOVA 探討上述因素影響個案之骨密度情形，結果發現在性別：男性 ( $t=2.22, P<0.01$ )。年齡：小於 60 歲 ( $M=2.42, SD=0.502$ ) 與 81-90 歲 ( $M=2.79, SD=0.439$ )、大於 91 歲 ( $M=2.93, SD=0.267$ )。身體質量 (BMI)：體重正常 ( $M=-3.486, SD=0.862$ ) 與輕度肥胖 ( $M=-2.129, SD=1.4338$ ) 有顯著性差異。在居住地區 ( $F=0.741, P>0.05$ ) 以及罹患骨質疏鬆症之家族史 ( $M=-2.984, SD=0.9660$ ) 方面則無顯著性差異，如表 4.2 所示，再以事後檢定 (Post Hoc) 將個案年齡、居住地及身體質量進行 Tukey 檢定，結果發現在年齡 <60 歲與 81~90 歲 ( $P=0.005$ ) 及 >90 歲以上 ( $P=0.016$ ) 之間有顯著性的差異，如表 4.3 所示；身體質量則正常體重與輕度肥胖 ( $P=0.052$ ) 之間有些微顯著性差異，如表 4.4 所示，居住地區 ( $P=0.477$ )，則未達統計上之顯著性差異，如表 4.5 所示。

表 4.2 個案罹患骨質疏鬆症危險因子與骨密度之相關性

罹患骨質疏鬆症危險因子	骨密度 (T-score)			統計分析		
	n	M	SD	t 值/F 值	顯著性	
性別	男	26	-2.59	0.82	t=2.215	P=0.028
	女	235	-3.03	0.97		
身體質量 (BMI)	<18.5	2	-3.85	1.77	F=2.464	0.046*
	18.5~24	22	-3.49	0.86		
	24~27	19	-2.74	1.11		
	27~30	7	-2.13	1.43		
	30~35	2	-2.8	0.28		
	>35	2	-2.5	0.71		
年齡分佈	<60 歲	31	2.42	0.50	F=4.434	P=0.002
	61-70 歲	58	2.59	0.59		
	71-80 歲	77	2.69	0.52		
	81-90 歲	81	2.79	0.44		
	>91 歲	14	2.93	0.27		
居住地區	山線地區	21	2.81	0.40	F=0.741	P=0.477
	海線地區	225	2.67	0.53		
	屯區及原台中市區	15	2.67	0.49		
骨鬆家族史	無	260	-2.98	0.97	t=0.843	P=0.40
	有	1	-3.8	-		

註：\*  $p<0.05$  達統計上顯著性差異

表 4.3 年齡因素與骨密度之多重比較

	(I) agegrp	(J) agegrp	平均差異 (I-J)	標準誤	顯著性
Tukey HSD	<60	61-70	-0.167	0.112	0.567
		71-80	-0.269	0.107	0.09
		81-90	-0.371	0.106	0.005*
		>91	-0.509	0.162	0.016*
	61-70	71-80	-0.102	0.087	0.768
		81-90	-0.204	0.086	0.129
		>91	-0.342	0.149	0.151
	71-80	81-90	-0.102	0.08	0.707
		>91	-0.24	0.146	0.469
	81-90	>91	-0.138	0.145	0.876

註： \* p < 0.05 達統計上顯著性差異

表 4.4 身體質量因素與骨密度之多重比較

	(I) BMIgrp	(J) BMIgrp	平均差異 (I-J)	標準誤	顯著性
Tukey HSD	<18.5	18.5~24	-0.3636	0.7818	0.997
		24~27	-1.1079	0.787	0.722
		27~30	-1.7214	0.8488	0.342
		30~35	-1.05	1.0586	0.918
		>35	-1.35	1.0586	0.797
	18.5~24	24~27	-0.7443	0.3315	0.237
		27~30	-1.3578	0.4594	0.052*
		30~35	-0.6864	0.7818	0.95
		>35	-0.9864	0.7818	0.804
	24~27	27~30	-0.6135	0.4681	0.778
		30~35	0.0579	0.787	1
		>35	-0.2421	0.787	1
	27~30	30~35	0.6714	0.8488	0.968
		>35	0.3714	0.8488	0.998
	30~35	>35	-0.3	1.0586	1

註： \* p < 0.05 達統計上顯著性差異

表 4.5 居住地區因素與骨密度之多重比較

	(I) 居住區域	(J) 居住區域	(I-J) 平均差異	標準誤	顯著性
Tukey HSD		海線地區	0.143	0.118	0.446
	山線地區	屯區及原 台中市	0.143	0.174	0.691
		山線地區	-0.143	0.118	0.446
	海線地區	屯區及原 台中市	0	0.137	1

註：皆未達統計上之顯著差異

## 4.2 骨質疏鬆症危險因子

影響骨質疏鬆症的危險因子，除了上述所探討個案特質因素中的性別、年齡、居住地區以及骨質疏鬆症家族史之外，還包括了生活型態（鈣質攝取、維生素 D 攝取、抽菸、喝酒等）、停經與否、性腺方面疾病以及骨折病史等容易造成骨質疏鬆症之危險因子。在生活型態方面，由於鈣質與維生素 D 的攝取相關資料缺乏，因此本研究僅就抽菸、喝酒方面進行探討，抽菸 4 位（1.5%），喝酒 2 位（0.8%）。停經方面則有 221 位（84.7%）；性腺方面疾病則在收案的 26 位男性均無此相關疾病，因而無法加以探討性腺方面疾病與骨密度之間是否顯著性的差異；骨折病史方面則有 182 位（69.7%）。以 t-test 檢定分別探討上述因素是否影響個案之骨密度情形，結果發現在生活型態中抽菸（ $t=0.287$ ， $P>0.05$ ）及喝酒（ $t=0.684$ ， $P>0.05$ ）與骨密度之間無統計上之顯著性差異；在停經方面（ $t=-1.353$ ， $P>0.05$ ）也無顯著性的差異，早期停經方面則在收案的 235 位女性均無此相關疾病，因而無法加以探討早期停經與骨密度或骨質流失之間是否顯著性的差異，而在骨折病史方面（ $t=4.717$ ， $P<0.05$ ）與骨密度有顯著性的差異，如表 4.6 所示。

表 4.6 其他危險因子與骨密度之相關性

罹患骨質疏鬆症 其他危險因子		骨密度 (T-score)			統計分析	
		n	M	SD	t 值/F 值	顯著性
喝酒	無	259	-2.995	0.9627	t=-1.381	P=0.169
	有	2	-2.05	1.2021		
抽菸	無	257	-2.985	0.9706	t=0.287	P=0.774
	有	4	-3.125	0.6076		
停經	無	14	-3.371	0.6832	t=-1.353	P=0.177
	有	221	-3.01	0.9849		
骨折	無	79	-2.576	0.9163	t=4.717	P=0.000*
	有	182	-3.166	0.9334		

註： \*  $p < 0.05$  達統計上顯著性差異

### 4.3 骨質疏鬆症繼發性危險因子

在骨質疏鬆症的研究中均指出造成繼發性骨質疏鬆症的疾病很多，包括了糖尿病、慢性腎病、風濕性關節炎、氣喘、高血壓、心臟病、甲狀腺疾病以及罹患腫瘤等等。因此，在收案過程中首先當個案罹患多重疾病時，則此個案將不予歸類，目前收案個案中以高血壓佔最多數（91 位），慢性腎臟病 63 位，糖尿病 62 位，心臟病 44 位，氣喘 13 位，甲狀腺疾病 12 位。風濕性關節炎則因收案的 261 位個案中均無此相關疾病以及腫瘤病史僅有 1 位，因而無法探討風濕性關節炎、腫瘤疾病與骨密度之間是否顯著性的差異。以 *t*-test 探討上述疾病是否影響個案之骨密度情形，結果發現個案在罹患心臟病 ( $t=-2.924$ ,  $P < 0.05$ )、慢性腎病 ( $t=2.111$ ,  $P < 0.05$ ) 有顯著性的差異。在高血壓 ( $t = -0.679$ ,  $P > 0.05$ )、糖尿病 ( $t = 0.871$ ,  $P > 0.05$ )、氣喘 ( $t = -0.599$ ,

$P > 0.05$ )、甲狀腺疾病 ( $t = 0.995$ ,  $P > 0.05$ ) 則均無統計上之顯著性差異，如表 4.7 所示。另外在引起繼發性骨質疏鬆症的原因中，藥物也是常見的原因之一，其包括了糖尿病藥物、甲狀腺藥物以及服用類固醇等等。在臨床上被診斷罹患糖尿病、甲狀腺疾病均會同時服用相關治療藥物，因此本研究將服用糖尿病及甲狀腺藥物個案歸入疾病因素中，僅就服用類固醇藥物與個案骨密度之間的相關性進行探討。長期服用類固醇藥物的有 6 位 (2.3%)，其中 5 位骨密度為 -1~-2.5 之間，1 位則為骨質疏鬆 (T 值  $\leq -2.5$ )，以 t-test 檢定探討是否影響個案之骨密度情形，結果發現達統計上之顯著性差異 ( $t = -2.077$ ,  $P < 0.05$ )，如表 4.7 所示。

表 4.7 繼發性骨質疏鬆症危險因子與骨密度之相關性

罹患繼發性骨質疏鬆症 危險因子		骨密度 (T-score)			統計分析	
		n	M	SD	t 值/F 值	顯著性
類固醇	無	255	-3.006	0.9648	t=-2.077	P=0.039*
	有	6	-2.183	0.621		
心臟病	無	217	-2.924	0.9756	t=2.377	P=0.018*
	有	44	-3.300	0.857		
糖尿病	無	199	-2.958	0.9814	t=0.871	P=0.385
	有	62	-3.081	0.914		
高血壓	無	170	-3.017	0.9706	t=-0.679	P=0.370
	有	91	-2.932	0.9586		
氣喘	無	248	-2.996	0.9657	t=-0.599	P=0.550
	有	13	-2.2831	0.9852		
甲狀腺疾病	無	249	-2.974	0.9742	t=0.995	P=0.453
	有	12	-3.258	0.7428		
慢性腎病	無	198	-2.917	0.971	t=2.111	P=0.036*
	有	63	-3.21	0.9203		

註：\*  $p < 0.05$  達統計上顯著性差異

## 4.4 討論

### 個案基本資料分析說明

本研究以診斷骨質疏鬆症之病患為對象，共取得有效問卷 261 份。骨質疏鬆症因性別、年齡、疾病或服用某些藥物，而影響骨質生成或加速其流失所導致(林詩淳、辜美安、陳妙文、蔡坤維，2013)。個案的特質分析中，以女性佔 (90%) 最多，且平均年齡為 74.75 歲，居住地區而言則以中部海線地區為 86.2% 最多，而所收集到的身體質量則以標準體型 (BMI: 18.5~24) 最多約 40.7%。

在骨密度方面，本研究以雙能量 X 光吸收測量儀 (GE Lunar DPX NT) 為檢測工具，篩檢結果發現骨質疏鬆 (T-score 小於 -2.5) 症者佔 70.1%，骨質減少 (T-score 為 -1 至 -2.5) 者佔 27.6%，而骨密度正常 (T-score 為 -1 以上) 者為 2.3%，較黎小娟等人於 2010 年所提出，骨質疏鬆症在女性各年齡分布的中年齡大於 65 歲的罹患比率 35.8% 高，以 ANOVA 進行檢定呈現顯著性差異 ( $F=4.434, P < 0.05$ )。根據 Kanis 等在 2012 年所提到的地域、種族、經濟及醫療發展情形，是影響骨質疏鬆症罹患的因素之一。本研究的個案以居住海線地區所佔的比率 (86.2%) 較多，但以 ANOVA 進行檢定居住地區與骨質疏鬆症罹患之相關性，卻未呈現顯著性差異 ( $F=0.741, P > 0.05$ )。在身體質量方面，依據國內外的文獻中指出身體質量較低 ( $BMI \leq 18.5$ ) 罹患骨質疏鬆症的比率較高，以 ANOVA 檢定，結果有顯著性的差異 ( $F=2.464, P < 0.05$ )，但本研究中以身體質量標準者 (BMI: 18.5~24) 罹患骨質疏鬆症比率較高 (佔 40.7%)。這與既有研究結果不同，推測可能原因為本研究所收集的個案為已被診斷為骨質疏鬆症的病患，而文獻的收案來源主要為社區篩檢的民眾，因此在居住區域及身體質量方面所呈現的結果均有所不同。

### 骨質疏鬆症危險因子分析說明

骨質疏鬆症的成因除了上節所提到的年齡、性別、居住地區及身體質量之外，主要是因為骨骼再塑不平衡、老化、荷爾蒙缺乏等，使骨骼破壞大於再造，骨質流失加速。其他內分泌疾病還包括：停經、

性腺功能低下、甲狀腺機能亢進、副甲狀腺功能異常等。此外，長期使用類固醇、長期臥床不活動、胃腸道吸收不良，或在生活習慣上，煙、酒、咖啡過量者等加速骨質流失引起骨質疏鬆症。本研究將甲狀腺功能低下、甲狀腺功能亢進、副甲狀腺功能異常，以及使用類固醇藥物列入骨質疏鬆繼發性危險因子中，並將常見於骨質疏鬆症患者的骨折病史納入加以探討是否有其相關性。本研究所收集的 261 位個案中有骨折病史的共有 182 位 (69.7%)，以 t-test 檢定發現有骨折病史的病患與骨密度之間呈現顯著性的差異 ( $t=4.717, P < 0.05$ )，與國際骨質疏鬆症基金會 (IOF) 所提出的危險因子相符合。在停經方面，扣除 26 位男性個案中，停經婦女共有 221 位所佔比率約 84.7%，分析停經與骨密度之間的相關性發現，不具有統計上之顯著性差異 ( $t=-1.353, P > 0.05$ )。將停經婦女再進行是否有早期停經之相關性，由於此次收案之 235 位女性個案均不具有此情況，因此無法分析若停經且為早期停之婦女是否會影響其骨質密度。在男性方面，是否因其性腺方面疾病而造成骨密度減少之現象，根據吳至行 (2013) 所提出的男性罹患骨質疏鬆症的成因與女性不盡相同，但本研究所收集到男性個案均無性腺方面疾病，因此無法分析男性性腺疾病是否真的與骨密度減少有顯著性的差異。另外，在生活型態方面，將本案所收集到長時間抽菸、喝酒之個案，以 t-test 檢定的方式比較兩者與骨密度減少之相關性，發現兩者在減少骨密度的結果上均未具有顯著性的差異。與文獻所提出的論點有差異，或許可以換言之抽菸、喝酒之因素在已被診斷骨質疏鬆症的個案之間無顯著性的差異。

### 骨質疏鬆症繼發性危險因子分析說明

骨質疏鬆症可見於任何年齡之男性或女性，大部分患者是因特殊原因所引發，例如：1.內分泌疾病：包括庫欣氏症候群、性腺功能過低、甲狀腺或副甲狀腺功能亢進、糖尿病、肢端肥大症等為了維持高血鈣濃度，加速骨質破壞，使骨骼發生脫鈣現象；2.胃道疾病：吸收不良症候群、神經性厭食、血色素沉著病；3.服用藥物：長期服用利尿劑藥、甲狀腺素、類固醇、抗癌藥物、抗癲癇藥物、含磷制酸劑和

肝制凝素等；4.結締組織疾病：如成骨不全；5.骨骼疾病：多發性骨髓瘤、關節炎、類風濕性關節炎等；6.不良生活型慣者：抽菸、酗酒、過量的飲用咖啡或可樂，亦會引發骨質疏鬆症；7.中風、長期臥床、坐式生活者或運動不足、懷孕或未產婦女，骨合成量比一般人低；8.慢性阻塞性肺部疾病及肝病、溶血性或地中海型貧血；9.癌症患者；10.其他因素：如營養不均衡（偏重高蛋白飲食）、營養不良、鈣吸收不良或鈣排泄增加等因素造成的(劉文禎、洪國欽，2003)。另外，吳至行(2013)也提到的男性骨鬆症，除了原發性、次(繼)發性之外，還有不明原因所引起之骨質疏鬆症，因此造成骨質疏鬆症的成因，其實是非常多。本研究除上述骨質疏鬆症的個案基本資料及危險因子所做的分析之外，也針對繼發性危險因子幾種比較常見的慢性疾病進行分析，而這幾種常見的危險因子包括：糖尿病、慢性腎病、風濕性關節炎、氣喘、高血壓、心臟病、甲狀腺疾病以及罹患腫瘤等等。另外也針對常會造成骨質疏鬆症的藥物種類，例如：類固醇，加以探究。261位個案中罹患高血壓佔最多數(91位)，慢性腎臟病63位，糖尿病62位，心臟病44位，氣喘13位，甲狀腺疾病12位，而風濕性關節炎則因收案的261位個案中均無此相關疾病及腫瘤疾病史僅1位。t-test 結果顯示，在糖尿病方面與骨密度之間並無顯著性的差異，此與既有研究提出，罹患糖尿病之患者會因為深度糖化末端產物(advanced glycation end products, AGEs)，進而蓄積在骨骼的膠原蛋白中破壞骨膠原蛋白的連結(collagen cross-linkage)，引發骨吸收，因此會使骨強度降低，而容易罹患骨質疏鬆症有所差異( $t=0.871, P>0.05$ ) (吳至行，2013d; 李雨軒、吳英黛、簡盟月，2014)。在氣喘( $t=-0.599, P>0.05$ )、高血壓( $t=-0.679, P>0.05$ )及甲狀腺疾病方面( $t=0.995, P>0.05$ )，也同樣未達到統計上之顯著性差異，可見在骨質疏鬆症的患者之間，罹患氣喘、高血壓及甲狀腺等疾病與增加其罹患骨質疏鬆症的比率無相關性。但在罹患心臟疾病方面呈現有顯著性的差異( $t=-2.924, P<0.05$ )，其可能的原因是否為治療心臟疾病時，常會使用利尿劑所造成長期性鈣質攝取不足的影響，進而影響骨生成則可再做進一步的探討，另外在慢性腎病方面以t-test進行統計分析發現，

兩者之間有顯著性的相關性 ( $t=2.111, P < 0.05$ )，與黃柏昌等 (2000) 提出慢性腎病會影響骨質生成進而造成腎性骨病變的相符合。劉文禎、洪國欽 (2003) 提出，骨骼疾病中的多發性骨髓瘤以及其他癌症均可能是造成骨質疏鬆症的成因之一，但由於在本研究中罹患腫瘤的個案雖僅佔 0.4%，個案數量過少無法分析結果且並未針對罹患腫瘤之類型加以調查，故無法得知罹患腫瘤與骨密度減少之相關性。

## 第五章 結論與建議

### 5.1 結論

本研究以中部某區域級教學醫院中診斷罹患骨質疏鬆症之病患為對象，共取得有效問卷 261 份。採橫斷式研究，主要探討骨質疏鬆症個案基本資料、危險因子以及繼發性危險因子與骨密度之相關性。根據前述資料所得結果，依據研究目的綜論如下，並探討本研究之限制及提出相關建議。

#### 個案基本資料方面

本研究中的 261 位受試者，男性佔 10%，女性佔 90%，平均年齡為 74.75 歲 ( $SD = 11.4$ )，最年輕者為 31 歲，最年長者為 98 歲。身體質量方面則以標準體重所佔的比率較高 (40.7%)，在居住地區方面則以中部海線地區的個案較多 (86.2%)，骨鬆家族史則僅有 0.4%，進行統計分析後罹患骨質疏鬆症患者之間會因性別與年齡之不同而增加罹患骨質疏鬆症之風險，在居住地區、家族史及身體質量方面則無差異。

#### 危險因子方面

骨質疏鬆症的成因除了上述所提到的年齡、性別、居住地區及身體質量之外，還包括：停經、性腺功能低下、生活習慣上之菸、酒過量者等以及骨折病史等危險因子加以探討。抽菸者 4 位 (1.5%)，喝酒 2 位 (0.8%)；停經方面則有 221 位 (84.7%)；性腺方面疾病則在收案的 26 位男性均無此相關疾病；骨折病史方面則有 182 位 (69.7%)。調查結果可發現停經、抽菸、喝酒在罹患骨質疏鬆症的患者間並不會有顯著性影響，但在骨折病史則會影響罹患骨質疏鬆症的發生。

## 繼發性因子方面

在骨質疏鬆症的既有研究中均指出造成繼發性骨質疏鬆症的疾病很多，包括了糖尿病、慢性腎病、風濕性關節炎、氣喘、高血壓、心臟病、甲狀腺疾病以及罹患腫瘤等等。本研究以高血壓佔最多數(91位，34.9%)，慢性腎臟病 63 位(24.1%)，糖尿病 62 位(23.8%)，心臟病 44 位(16.9%)，氣喘 13 位(5.0%)，甲狀腺疾病 12 位(4.6%)，腫瘤 1 位(0.4%)。就分析結果，甲狀腺、糖尿病無相關性；其他疾病中高血壓、氣喘等無顯著性的相關。但在罹患心臟病、慢性腎臟病的情況下，會顯著的影響骨密度，進而促使骨質疏鬆症的發生比率增加。在繼發性因素中長期服用的藥物，例如：糖尿病藥物、甲狀腺藥物以及服用類固醇也是好發的成因之一，本研究中長期服用類固醇的個案有 6 位 (2.3%)，會有顯著性的降低骨密度而增加罹患骨質疏鬆症的機會。

## 5.2 建議與限制

由於本研究僅就骨質疏鬆症患者的罹患風險因子加以探討，並未針對個案對於骨質疏鬆的認知以及照護進行相關的探討。因此建議若要再進行相關性研究，可再增加中部地區民眾對骨質疏鬆症的認知與照護方面的調查，以瞭解民眾對於骨質疏鬆症的認知、照護技巧是否缺乏，以及是否需要進行大型社區團體護理指導之參考依據。另外在本研究採橫斷式研究設計，因此所有相關因子在時序上都無法推斷其因果關係。由於慢性病的罹病時間或藥物使用時間對骨密度之影響甚大，本研究未調查個案罹患疾病及服用藥物之時間長短，因此可能導致研究結果發現個案之罹病情形或藥物史並不影響其骨密度。建議未來之研究應將個案罹病或藥物使用期間納入研究變項之一，以驗證繼發性危險因子與骨密度間之相關性。

研究中由於有骨質疏鬆症家族史、飲酒、吸菸之個案不多，故可能造成與骨密度不易達到顯著差異水準之原因。建議未來可以擴大樣本至全國或社區中，以瞭解高危險族群實際之需求，作為未來介入性研究或研擬骨質疏鬆症相關防治策略之參考。

## 參考文獻

### 中文部分

- 中華民國骨質疏鬆症學會(民 100)。骨質疏鬆症臨床治療指引。行政院衛生署國民健康局，1-132。
- 王昱豐、林俊龍、林英龍、李馥紋(民 93)。台灣西部婦女其生活區與骨質緻密度關係之研究。中華職業醫學雜誌，11(3)，165-172。
- 余傑明、吳岱穎、楊榮森、廖振焜、樓亞洲、陳建志(民 101)。骨質疏鬆症的藥物治療。臺灣老年醫學暨老年學雜誌，7(2)，77-90。
- 吳至行(民 102a)。男性骨質疏鬆症。台灣醫學 Formosan J Med，17，502-509。
- 吳至行(民 102d)。糖尿病治療藥物對骨質疏鬆症的影響。社團法人中華民國糖尿病衛教學會會刊，12，26-28。
- 吳貴瑀(民 88)。規律運動對停經前婦女骨密度和性激素的影響。[Effects of Regular Exercise on Bone Mineral Density and Secretion of Sexual Hormones in Pre-Menopausal Women]。體育學報，27，183-192。
- 李雨軒、吳英黛、簡盟月(民 103)。第二型糖尿病與骨骼健康。物理治療，39(2)，97-106。
- 林詩淳、辜美安、陳妙文、蔡坤維(民 102)。老年人骨質疏鬆症之預防及護理。志為護理，12(4)，58-61。
- 林俊儒(民 96)。OECD 國家因應人口老化之財政政策試析。Economic Research，7，135。
- 邱麗珊(民 101)。淺談骨質疏鬆症患者之運動處方。屏東教大體育，15，1-10。
- 許淑雅、劉克仁、陳森基(民 99)。生活中之隱形殺手—骨質疏鬆症之藥物治療。南台灣醫學雜誌，6，130-138。
- 郭俐蘭、蔡維河、余錦美、洪瑞伶、楊芝青(民 101)。血液透析病人骨質疏鬆之危險因子。北市醫學雜誌，9(3)，34-243。doi:10.6200/TCMJ.2012.9.3.05
- 張宏亮(民 90)。老年人骨質疏鬆症與運動。國民體育季刊，30，39-49。
- 陳淑華、郭美玲、黃珊、蔡來蔭(民 94)。參與社區健康篩檢婦女骨質疏鬆症與其影響因素之探討。慈濟護理雜誌，4(3)，56-63。
- 黃永任、羅淑芬(民 96)。長期運動訓練對青年期選手骨質密度的影響。國際運動生理與體能領域學術研討會，72。
- 黃兆山(民 102)。篩檢骨質疏鬆症高風險案例的策略。台灣醫學 Formosan J Med，17，523-528。

- 黃柏昌、莊奇錫、蘇世斌、簡志強(民 100)。腎性骨病變：磷結合劑在慢性腎衰竭病人的使用。 **中華職業醫學雜誌**，**18(1)**，7-45。
- 楊南屏、楊榮森、周碧瑟(民 97)。提早因應高齡化社會的特殊醫療保健需求：以骨質疏鬆症為例。 **台灣衛誌**，**27(3)**，181-197。
- 葉宏明、林為森、江承堯、楊盛玉(民 91)。參與衛教的民眾對骨質疏鬆症的知識、態度與其預防行為之研究。 **秀傳醫學雜誌**，**3(2-3)**，55-63。
- 曾國峰(民 94)。老年男性骨折：男人也會因患有骨質疏鬆症而造成骨折。 **中國醫訊**，**27**，10-15。
- 劉文禎、洪國欽(民 92)。運動與骨質疏鬆症。 **正修學報**，**16**，75-92。
- 蔡克嵩(民 102)。骨質疏鬆症新藥發展。 **台灣醫學 Formosan J Med**，**17**，517-522。
- 蔡嘉仁、陳榮福(民 102)。骨質疏鬆症的藥物治療。 **台灣醫學**，**17**，510-516。
- 蔡益堅(民 84)。台灣地區衛生部門優先順序檢定之先趨研究計劃-老年髖骨骨折病患追蹤研究調查論文集。 **台灣省家庭計畫研究所**，台中。
- 鄭添財、尤珊富(民 102)。類固醇引起的骨質疏鬆症。 **台灣醫學 Formosan J Med**，**17**，493-501。
- 黎小娟、黃秀梨、楊翠雲(民 99)。更年期婦女運動與骨質疏鬆症。 **榮總護理**，**27(4)**，411-416。 doi: 10.6142/VGHN.27.4.411
- 薛樹清、呂旭峰(民 94)。皮質類固醇引發之骨質疏鬆。 **當代醫學**，**32(7)**，573-578。
- 謝閔總、林麗娟(民 101)。身體活動與運動對於女性各不同生理階段維持骨質健康的意義。 **中華體育季刊**，**26(1)**，19-30。
- 韓文蕙、張珏、祁維廉(民 92)。生活型態與健檢婦女髖骨骨質密度關係。 **台灣衛誌**，**22(1)**，17-26。

#### 英文部分

- Ali, N. S. (1999). Predictors of quality of life in women: Hormone therapy self-efficacy and health-promoting behavior. *Women & Health*, 29(2), 69-79.
- Blalock, S. J., Norton, L. L., Patel, R. A., & Dooley, M. A. (2005). Patient knowledge, beliefs, and behavior concerning the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism*, 53(5), 732-739.
- Bonaiuti, D., Shea, B., Iovine, R., & Ciliska, D. (2003). Review: Exercise reduces bone loss from the spine in postmenopausal women / Commentary. *Evidence - Based Nursing*, 6(2), 50.

- Brenstine, M., Rothstine, H., & Cohen, J. (2001). *Sample power 2.0*. Chicago: SPSS Inc.
- Cashman, K. D., & O'Connor, E. (2008). Does high vitamin K1 intake protect against bone loss in later life? *Nutrition reviews*, 66(9), 532-538.
- Chang, S.-F. (2004). Explore the Effectors of Bone Mineral Density in Community Women. *Journal of Nursing Research*, 12(4), 327-336.
- Chie, W. C., Yang, R.S., Liu, J.P., & Tsai, K. S. (2004). High incidence rate of hip fracture in Taiwan : estimated from a nationwide health insurance database. *Osteoporosis International*, 15, 988-1002.
- Cockayne, S., Adamson, J., Lanham-New, S., Shearer, M. J., Gilbody, S., & Torgerson, D. J. (2006). Vitamin k and the prevention of fractures: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 166(12), 1256-1261. doi: 10.1001/archinte.166.12.1256
- Cummings, S.R., & Melton III, L.J. (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporosis fractures. *Lancet*, 359, 1761-1767.
- Darling, A. L., Millward, D. J., Torgerson, D. J., Hewitt, C. E., & Lanham-New, S. A. (2009). Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, ajcn. 277-299.
- Delmas, P. D. M. D. P., Bjarnason, N. H. M. D., Mitlak, B. H. M. D., Ravoux, A.-C. M. D., Shah, A. S. P., Huster, W. J. P., . . . Christiansen, C. M. D. (1997). Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *The New England Journal of Medicine*, 337(23), 1641-1647.
- Dimov, M., Khoury, J., & Tsang, R. (2010). Bone mineral loss during pregnancy: is tennis protective? *Journal of physical activity & health*, 7(2), 239.
- Finkelstein, J. S. M. D., Hayes, A. M. S. N. R. N. C. N. P., Hunzelman, J. L. M. S. N. N. P., Wyland, J. J. B. A., Lee, H. P., & Neer, R. M. M. D. (2003). The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 349(13), 1216-1226.
- Guadalupe-Grau, A., Fuentes, T., Guerra, B., & Calbet, J. A. (2009). Exercise and bone mass in adults. *Sports Medicine*, 39(6), 439-468.
- Gullberg, B., Johnell, O., & kanis, J.A. (1997). World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis international*, 7(5), 407-413.
- Hawker, G., Jamal, S., Ridout, R., & Chase, C. (2002). A clinical prediction rule to identify premenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis International*, 13(5), 400-406.

- Heaney, R. P. (2004). Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis. *Paper presented at the Mayo Clinic Proceedings.*
- Hwang, J. S., Chen, J. F., Yang, T. S., Wu, D. J., Tsai, K. S., Ho, C., . . . Tu, S. T. (2008). The effects of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, *83*(5), 308-314. doi: 10.1007/s00223-008-9180-z
- Hwang, J. S., Tu, S. T., Yang, T. S., Chen, J. F., Wang, C. J., & Tsai, K. S. (2006). Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis. *Osteoporosis International*, *17*(3), 373-378. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-2002-5>
- Iwamoto, J., Sato, Y., Takeda, T., & Matsumoto, H. (2009). High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutrition research*, *29*(4), 221-228.
- Ip, T.P., Lam, L. K., & Kung, W. C. (2004). Awareness of osteoporosis among physicians in China. *Osteoporosis International*, *15*, 329-334.
- Jeongseon Kim, S.-Y. L., Joo-Hak Kim (2008). Nutrient Intake Risk Factors of Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Asia Pac J Clin Nutr*, *17*(2), 270-275.
- Kanis, J. A., Oden, A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Wahl, D. A., Cooper, C., . . . Quality of, L. (2012). A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*, *23*(9), 2239-2256. doi: 10.1007/s00198-012-1964-3
- Kemmler, W., Lauber, D., Weineck, J., Hensen, J., Kalender, W., & Engelke, K. (2004). Benefits of 2 years of intense exercise on bone density, physical fitness, and blood lipids in early postmenopausal osteopenic women: Results of the erlangen fitness osteoporosis prevention study (efops). *Archives of Internal Medicine*, *164*(10), 1084-1091. doi: 10.1001/archinte.164.10.1084
- Kerstetter, J. E., O'Brien, K. O., & Insogna, K. L. (2003). Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *The Journal of nutrition*, *133*(3), 855S-861S.
- Kung, A. W. C., Pasion, E. G., Sofiyan, M., Lau, E. M. C., & et al. (2006). A comparison of teriparatide and calcitonin therapy in post-menopausal Asian women with osteoporosis: a 6-month study\*. *Current Medical Research and Opinion*, *22*(5), 929-937. doi: 10.1007/s00198-005-2002-5
- Langdahl, B. L., Rajzbaum, G., Jakob, F., Karras, D., Ljunggren, O., Lems, W. F., . . . Marin, F. (2009). Reduction in fracture rate and back pain and increased quality of life in postmenopausal women treated with teriparatide: 18-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int*, *85*(6), 484-493. doi: 10.1007/s00223-009-9299-6

- Lappe, J. M. (1998). Bone fragility: Assessment of risk and strategies for prevention. *Journal of Obstetric Gynecologic and Neonatal Nursing*, 23 (3), 260-268.
- Liu, J.-M., Wai-chee Kung, A., Pheng, C. S., Zhu, H.-M., Zhang, Z.-L., Wu, Y.-Y., . . . Chen, J.-L. (2009). Efficacy and safety of 2 g/day of strontium ranelate in Asian women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 45(3), 460-465. doi: 10.1016 / j.bone.2009.05.014
- Lips, P. (1999). Preventing of corticosteroid induced osteoporosis: should be easier if doctors follow the recent guideline. *British Medical Journal*, 318(7195), 1366-1367.
- Lunt, M., Masaryk, P., Scheidt-Nave, C., Nijs, J., Poor, G., Pols, H., Falch, J.A., Hammermeister, G., Reid, D. M., Benevolenskaya, L., Weber, K., Cannata, J., O'Neill, T. W., Felsenberg, D., Silman, A. J., & Reeve, J. (2001). The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos International*, 12(8), 688-698.
- McHugh, M. L. (2011). Multiple comparison analysis testing in ANOVA. *Biochimica medica*, 21(3), 203-209.
- Miyauchi, A., Matsumoto, T., Sugimoto, T., Tsujimoto, M., Warner, M. R., & Nakamura, T. (2010). Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-Month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone*, 47(3), 493-502. doi: http:// dx.doi.org /10.1016 /j. bone. 2010.05.022
- Muncer, S. J., Taylor, S., & Smith, M. (1999). Power dressing and meta-analysis: New clothes for an emperor [Abstracts]. *VI European congress of psychology Abstracts*, July, 310-311.
- Narayan, M. C. (2004). Nurse, healthself of osteoporosis. *Home Healthcare Nurse*, 22(4), 226-236.
- Neer, R. M., Arnaud, C. D., Zanchetta, J. R., Prince, R., Gaich, G. A., Reginster, J.-Y., . . . Mitlak, B. H. (2001). Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 344(19), 1434-1441.
- Papapoulos, S., Chapurlat, R., Libanati, C., Brandi, M. L., Brown, J. P., Czerwiński, E., . . . Bone, H. G. (2012). Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 694-701. doi: 10.1002 /jbmr.1479

- Ringe, J. D., Dorst, A., & Farahmand, P. (2010). Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittel-Forschung*, *60*(5), 267-272.
- Ruby L.Y. Chan, L. Z., P.C. Leung, and C.H. Cho. (2012). Osteoporosis and Cigarette Smoking: The Association and Future. *Adaptive Medicine*, *4*(2), 57-63. doi: 10.4247/am.2012.abc022
- Shea, M. K., & Booth, S. L. (2008). Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutrition reviews*, *66*(10), 549-557.
- Shu Yu, Y.-C. H. (2003). Knowledge of, Attitudes Toward, and Activity to Prevent Osteoporosis Among Middle-Aged and Elderly Women. *Journal of Nursing Research*, *11*(1), 65-72.
- Stroup, J., Kane, M. P., & Abu-Baker, A. M. (2008). Teriparatide in the treatment of osteoporosis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *65*(6), 532-539. doi: 10.2146/ajhp070171
- Turner, C. H., & Robling, A. G. (2003). Designing exercise regimens to increase bone strength. *Exercise and sport sciences reviews*, *31*(1), 45-50.
- VanStaa, T.P., Leufkens, H.G.M., & Cooper, C. (2002). The Epidemiology of Corticosteroid Induced Osteoporosis : a Meta-analysis. *Osteoporosis International*, *13*, 777-787.
- Vestergaard, P. (2004). Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Medica*, *95*(6), 469-480.
- Werner, P. & Vered, I. (2002). The diagnosis of osteoporosis: Attitudes and knowledge of Israeli physicians. *Aging clinical and experimental research*, *14*(1), 52-59.
- World Health Organization (1994). *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Switzerland:WHO StudyGroup.
- Yang, N.-P., Deng, C.-Y., Chou, Y.-J., Chen, P.-Q., Lin, C.-H., Chou, P., & Chang, H.-J. (2006). Estimated prevalence of osteoporosis from a Nationwide Health Insurance database in Taiwan. *Health Policy*, *75*(3), 329-337.
- Yang, T.-S., Chen, Y.-R., Chen, Y.-J., Chang, C.-Y., & Ng, H.-T. (2004). Osteoporosis: prevalence in Taiwanese women. *Osteoporosis International*, *15*(4), 345-347.

