

骨質疏鬆症藥品與顎骨壞死

骨質疏鬆症的定義為一種因骨密度下降致使個人增加骨折危險性的疾病，是 65 歲以上老人常見慢性病的第四位。隨著近年臺灣人口老化比例漸增，骨質疏鬆症的盛行率也隨之增加。該疾病造成的骨折會引發急性疼痛、長期住院、臥床、無法完全康復、長時間復健、行動受限等後遺症，進而影響病患的生活品質，甚至導致死亡率上升。

骨質疏鬆症用藥

1. 抗流失類藥物 (antiresorptive agent): 抑制蝕骨細胞活性，減少骨質的溶蝕。
 - 雙磷酸鹽：雙磷酸鹽類進入人體後有 50% 會沉積在骨基質上，能抑制蝕骨細胞的活性，降低骨代謝率，減少骨重塑作用，其餘會隨尿液排出體外。而沉積在骨頭上的藥物其代謝半衰期長達數年之久。目前臺灣食藥署核准的雙磷酸鹽類包括口服的 alendronate sodium (商品名：Fosamax)、risedronate sodium (商品名：Reosteo) 及針劑的 zoledronic acid (商品名：Aclasta)、ibandronate Sodium (商品名：Bonviva)。
 - RANKL 單株抗體 (denosumab): RANKL 是由造骨細胞分泌的活化因子，會與蝕骨細胞結合使其成熟，而人造的單株抗體 denosumab 可與 RANKL 結合，干擾蝕骨細胞成熟，進而達到抑制骨質流失的目的。劑量為每六個

月皮下注射一次 60 毫克，副作用有低血鈣、嚴重皮膚感染及其他感染，也可能增加顎骨壞死及延遲骨折癒合。

- 雌激素：雌激素可以減少 RANKL 分泌及增加 RANKL 調控分子 OPG (osteoprotegerin) 產生，以減少蝕骨細胞的成熟。雖然對停經後婦女給予雌激素補充可減少骨質疏鬆症的發生，但因會增加乳癌、中風及靜脈栓塞等疾病風險，因此並非藥物治療的首選。
- 選擇性雌激素調節劑 (selective estrogen receptor modulator, SERM) : SERM 會選擇性地作用於骨質的雌激素受體以抑制蝕骨細胞作用，但不會作用於子宮及乳房的雌激素受體而造成乳房或子宮內膜細胞增生。該類藥品使用在預防及治療停經後婦女骨質疏鬆症。以 raloxifene(商品名:Evista) 為例，每日一次，每次 60 毫克持續二年以上，可增加骨密度及降低骨折發生率約 36%，常見副作用有熱潮紅及增加經脈栓塞和中風的機率。

2. 促骨生成類藥物 (anabolic agent) : 刺激造骨細胞作用達到骨質增生。

- 副甲腺素：副甲狀腺素具備獨特的作用機轉，可刺激造骨細胞，促使新骨生成。人工基因合成的副甲狀腺素 teriparatide (商品名 : Forteo)，劑量為每天皮下注射 20 毫微克，常見副作用包括噁心、頭痛、暈眩、關節痛、腿部抽筋。動物實驗顯示長期高劑量使用會增加老鼠罹患骨肉瘤之發生率，雖然目前人體試驗中尚未發現類似案例，仍建議使用不要超過兩年。
- 抑制 sclerostin 單株抗體 (romosozumab) : Romosozumab (商品名:Evenity) 的作用機轉為與 sclerostin 結合，抑制其活性，降低蝕骨細胞

活動及骨質吸收作用，除此之外，亦能增加造骨細胞的骨質生成作用。劑量為每月一次皮下注射 210 毫克，其促骨質生成的作用在使用 12 個月後會減弱，故此藥的治療期間建議不超過 12 個月，停藥後若仍需繼續治療骨質疏鬆症，可考慮其他的抗骨質吸收劑。常見的副作用為關節痛、頭痛、注射部位不適、注射部位疼痛、注射部位紅斑。

什麼是顎骨壞死？會有什麼症狀？

長期使用雙磷酸鹽類或 denosumab 治療骨質疏鬆症的病人，極少數可能發生上、下顎骨骨髓炎及骨壞死之風險，原因可能是因為藥品的半衰期長，過多藥物沉積在骨頭上進而抑制骨代謝所導致，多在用藥後三年發生。而侵入性的牙科手術，如拔牙、植牙等，也是造成顎骨壞死的一大風險因素。

最典型的顎骨壞死症狀是疼痛與骨頭暴露，除此之外也可能發生包括口腔疼痛、腫脹、下唇麻木感、牙齦撕裂傷、化膿、口內外組織相通、牙齒鬆動等。但由於上述症狀與多數牙科疾病並無特異性，因此通常要符合以下條件：

1. 顎骨壞死暴露持續 8 週未癒合。
2. 有使用過雙磷酸鹽類或 denosumab。
3. 未接受過顎骨的放射線治療。

才會判定為藥物引起的顎骨壞死。

顎骨壞死的治療與預防

顎骨壞死並沒有標準有效的治療方法，主要會以抗菌漱口水、藥物治療控制感染和減緩疼痛，以及手術清創去除壞死組織及骨骼等方式使其不再惡化。目前並沒有足夠的證據證明停用骨質疏鬆症藥品對已發生的顎骨壞死治療有幫助，對於骨折風險高的病人仍應經過醫師評估是否繼續治療。

因此對於藥物引起的顎骨壞死，預防重於治療。開始治療前，應至牙科或口腔顎面外科醫師處做好口腔衛教及照護，並徹底清除牙結石與潔牙指導。任何無法治療、未來預後不佳的牙齒，建議應在用藥開始前先拔除。拔牙 3~4 星期後待傷口癒合，再開始骨質疏鬆症藥物的治療。在藥物治療期間，若需要執行牙科侵入性手術時，應照會牙科醫師審慎評估，非必要時儘量避免拔牙或植牙等侵入性處置。唯上述建議並不能完全避免顎骨壞死產生之風險，在藥物治療全程中，病人應保持良好之口腔衛生，建議至少每 6 個月做定期口腔檢查及清除牙結石等口腔照護工作，以減少蛀牙與牙周病的產生，同時維持良好的口腔衛生，監測是否發生顎骨壞死之情形。

結語

隨著年齡增長，骨質流失，骨質疏鬆症是許多人要面對的難題。骨質疏鬆症的藥物治療可能會發生一些少數且嚴重的副作用，且因療程可能長達數年，了解自己使用的藥品及監測自己的身體狀況格外重要。

參考文獻

1. 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引,中華民國骨質疏鬆症學會,2020 年修訂
2. Harold N Rosen, MD, Marc K Drezner, MD, Overview of the management of

osteoporosis in postmenopausal women, UpToDate. Available at: <http://www.uptodate.com> (Updated: Mar 05, 2020.)

3. 骨質疏鬆的治療。余傑明, 吳岱穎, 楊榮森, 廖振焜, 陳建志 臺灣老年醫學暨老年學雜誌 2012 ; 7(2) : 77-90
4. Noam Yarom, DMD, Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC / ISOO / ASCO Clinical Practice Guideline

藥劑部藥師 李德儀

NTUHF