

# 臺北醫學大學附設醫院藥劑部



## 北醫藥訊

發行人：施俊明

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136


地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十二年四月一日 出刊

第 100 期

本期內容： 淺談成人癌症疼痛及其藥物治療 / 徐翊庭 藥師

 淺談骨質疏鬆症 / 李紫顏 藥師

 鈣離子阻斷劑中毒 / 徐道晟 藥師



### 淺談成人癌症疼痛及其藥物治療

徐翊庭 藥師

#### 前言

根據國際疼痛研究學會（International Association for the Study of Pain, IASP）對於疼痛的定義，疼痛是一種感覺及情緒上的不適經驗，可能與真實或潛在的組織傷害相關，或是能以組織傷害相關的用詞進行描述。而癌症疼痛的定義則是由癌症或癌症治療所引起的疼痛。雖然疼痛是一種身體的保護機制，但如果疼痛表現過度或是長期持續，無論是生活品質或是心靈層面，都會對病人造成莫大的影響，尤其在癌症病人更是如此，化療藥物所引起的不適加上癌症疼痛所帶來的折磨，常常讓癌症病人感到苦不堪言甚至萌生放棄治療的念頭。因此，除了癌症本身的治療之外，癌症疼痛的控制也是一個不可忽視的重點，而目標大致分成五個面向（5As），包含適當緩解疼痛

(analgesia)、降低治療副作用(adverse effect)、恢復身體/生活功能(activities)、維持良好情緒(affect)以及防止藥品濫用(aberrant drug taking)。期能藉由本文，讓癌症病友及家屬對癌症疼痛的治療能夠有一個概略的認識。

### 癌症疼痛的成因與評估

癌症疼痛的成因很多，除了癌症本身的疾病因素外，心理狀態、社會、家庭等因子都有可能影響病人疼痛的表現。具體的表現方式可以大致分為體感性疼痛(somatic pain)、內臟性疼痛(visceral pain)和神經病變性疼痛(neuropathic pain)。茲將三種疼痛的介紹整理於表一，如下所示：

種類	體感性疼痛	內臟性疼痛	神經病變性疼痛
成因	體表、肌肉、骨骼受損	臟器受損、中空器官阻塞、平滑肌痙攣	神經組織受損
特點	可明確指出痛處	定位困難、表現含糊	易有劇烈疼痛
性質	刀刺痛、銳痛、搏動性痛	悶痛、絞痛、轉移痛、自主神經障礙	灼痛、刺痛、電擊痛、不悅異常感、觸摸痛、痛覺敏感、痛覺遲鈍
常用治療	一般止痛藥物	類鴉片藥物	輔助性止痛藥物搭配其他止痛藥物使用
例子	骨骼疼痛：多處病灶或瀰漫性疼痛（局部轉移或骨骼擴散） 骨壞死：放射線或皮質類固醇引起之骨骼壞死	肝腫脹症候群 上腹膜後腔症候群 慢性腸阻塞 腹膜轉移 慢性輸尿管阻塞	腦神經病變 脊神經根病變 周邊神經病變 神經叢病變 硬腦膜外壓迫

	惡性骨盆及會陰疼痛 其他實質器官受腫瘤直接侵犯 慢性腹部疼痛 放射線治療引起之慢性骨盆腔疼痛	手術、放射線治療或化療後神經病變
--	---	------------------

表一、各式癌症疼痛介紹

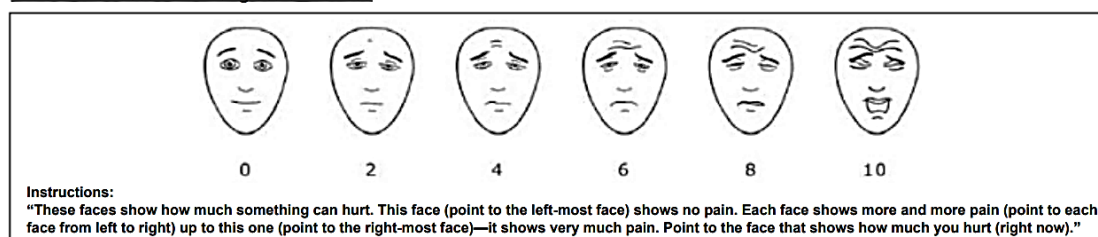
在癌症疼痛的評估上，會涵蓋到不同的面向，例如強度、特性、原因、與其他因子的交互作用和對病人的影響等。通常會先評估疼痛強度，內容包含量化強度及記錄相關特性，例如性質、部位、隨時間變化的情形、加強及緩和因子等。強度評估完之後可以接著做深入的全面疼痛評估，了解可能的原因、病理機轉、是否屬於特殊疼痛症候群、病人對功能性和舒適度的特殊要求等。

疼痛強度評估至少會包括現在的強度和過去 24 小時的最高強度、平均強度、最低強度等，而全面的疼痛評估還會了解過去一週最痛強度、休息時的疼痛強度、活動時的疼痛強度等。量表內容可參考下方圖一及圖二。

Table 1: Numerical Rating Scale

• Verbal: "What number describes your pain from 0 (no pain) to 10 (worst pain you can imagine)?" • Written: "Circle the number that describes your pain."										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No pain					Worst pain you can imagine					
Categorical scale: "What word best describes your pain?" None (0)    Mild (1-3)    Moderate (4-6)    Severe (7-10)										

Table 2: The Faces Pain Rating Scale - Revised<sup>1,2</sup>



圖一、兩種疼痛強度評估量表

在圖一中，上表為文字敘述搭配數字量化，下表則是以圖像輔助數字量化去呈現，兩者都是數字越大，疼痛強度越強。通常 0 分為沒有疼痛，1-3 分會判斷為輕度疼痛，4-6 分為中度疼痛，7-10 分為重度疼痛。

#### IMPACT OF PAIN MEASUREMENT<sup>6,7</sup>

Mark the number that describes how much, in the past [week/24 hours], pain has interfered with your:

<b>1. General Activity</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not Interfere											Completely Interferes
<b>2. Mood</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not Interfere											Completely Interferes
<b>3. Walking Ability</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not Interfere											Completely Interferes
<b>4. Normal Work (includes both work outside the home and housework)</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not Interfere											Completely Interferes
<b>5. Relations with other people</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not Interfere											Completely Interferes
<b>6. Sleep</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not Interfere											Completely Interferes
<b>7. Enjoyment of life</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does not Interfere											Completely Interferes

圖二、全面疼痛強度評估

透過圖二可知，此評估表可以針對不同日常活動感受到的疼痛強度作評估，包含一般活動、情緒、走路能力、正常工作（包括可走到外面或做家事）、人際關係、睡眠和生活意義等。同樣採取數字量化的方式，但意義上有些微不同，數字越大，代表疼痛對該活動的影響越大。

在全面疼痛評估中，除了上方圖二較為詳細的疼痛強度評估外，還包含了下列不同面向的項目，整理如下表二。而針對特殊族群如無法以言語表達之病人、不同文化及語言差異之病人，則需要更專門為這些相關族群設計的評估量表，才能更準確的評估與對症下藥，在此就不多加贅述，僅以一般族群作大致介紹。

面向	項目
疼痛評估與疼痛藥物使用史	疼痛位置、影響範圍、擴散情形 時間因素（何時發作、發作多久等） 疼痛描述或特性 疼痛惡化或減緩的因素 其他同時存在的症狀或叢發症狀 目前的疼痛處置計畫，若有使用藥物則需了解詳細處方資訊
癌症治療現在史與過去病史	目前及過去接受過的各種癌症治療 其他重要疾病或情況 之前存在的慢性疼痛
身體檢查	
實驗室檢測結果與影像結果，以評估疾病進展	
其他心理社會層面	病人的煩惱 家庭與其他支持 精神病史評估 藥物誤用或濫用的風險因子 是否為疼痛治療不足的高風險病人
	若疼痛持續或為頑固性疼痛，需要再額外了解下列資訊： 對目前治療的反應 先前做過的疼痛治療 特殊議題，如宗教信仰、治療目標與期待等

表二、全面疼痛評估面向與項目

### 癌症疼痛的治療策略

癌症疼痛的藥物治療過程需要有詳細的評估、定期給予止痛藥物、必要時搭配輔助性止痛藥物控制背景疼痛或突發性疼痛。而用藥的挑選則應根據疼痛診斷、合併症、藥物交互作用風險、最低副作用、以控制到輕微疼痛甚至無痛為目標等因素來選擇符合病人情況的止痛藥物。

在策略上，世界衛生組織（World Health Organization, WHO）在 1986 年依據疼痛程度擬定了一套癌症疼痛治療的模式，稱為癌症疼痛治療三階梯（3-step analgesic ladder），至今仍是主流的疼痛治療方式。



圖三、WHO 發表的癌症疼痛治療三階梯

根據圖三，我們可以發現疼痛的治療策略會以疼痛的狀況做區分，從第一階能夠緩解輕度疼痛的藥物，到第二階甚至第三階是能夠因應更強烈或持續更久的癌症疼痛。而在臨床上，通常多數癌症疼痛病人會需要使用到第二階以上的止痛藥物組合才能有效控制癌症疼痛。但疼痛本身屬於主觀的感受，因此醫師還是會依據病人感受到的疼痛情況來對症下藥。以下分別針對不同類型的癌症疼痛治療藥物做解說。

### 癌症疼痛的藥物介紹

#### (一) 非類鴉片止痛藥物

本類藥品可用於輕度體感性疼痛如骨轉移或軟組織疼痛，包含 acetaminophen 及非類固醇消炎止痛藥（nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）。此類藥品具有天花板效應（ceiling effect），當使用達到相當劑量後，即使再增加劑量也無法增加止痛效果。因此若病人對最高治療劑量仍無法改善疼痛時，可考慮使用類鴉片止痛藥物。

## 1. acetaminophen

本藥可作用於中樞神經，提高疼痛閾值，除止痛外還有解熱作用，常見的副作用為肝毒性，因此在肝功能不全的病人要考慮調降劑量。

## 2. 非類固醇消炎止痛藥 (NSAIDs)

本類藥品可抑制環氧化酶 (cyclooxygenase, 包含 COX-1 和 COX-2)，進而抑制前列腺素產生以減低疼痛，除了止痛外還有消炎解熱的作用。常見副作用為胃刺激、潰瘍、消化不良、腎功能障礙等，長期使用也可能提高心血管疾病與血栓風險，另外因為此類藥物會抑制血小板功能，所以也不適用於有凝血障礙或出血風險的病人。常見的藥物如 diclofenac、ibuprofen、etoricoxib、meloxicam、mefenamic acid 等皆為此類。

## (二) 類鴉片藥物

本類藥品可大致分為強效性及弱效性，除了藥效強度的差異外，最大的差別在於有無天花板效應，強效性的較無天花板效應，而弱效性的天花板效應較為明顯。基本上類鴉片藥物有一些共同的性質，包含耐藥性、生理依賴性和成癮性；耐藥性是長期使用本類藥物的生理變化，最大的影響在於副作用會隨著耐藥性的出現而降低。生理依賴性也是長期使用會出現的生理變化，反映在突然停止用藥或劑量突然降低時，容易出現戒斷症候群，但如果按照正常方式使用基本上不會構成治療的困擾。成癮性是病人對本類藥物所產生的異常心理狀態，有可能會引起藥物濫用行為，對病人本身、家庭、社會造成不良影響。但同樣的，成癮性並非使用本類藥物的必然結果，這取決於用藥方式、服藥順從性、病人的藥物濫用史、精神狀態等。本類藥物共同的常見副作用有便秘、噁心、嘔吐、嗜睡、呼吸抑制、尿滯留、皮癢症等。

### 1. 強效性

強效性的類鴉片藥物包含 morphine、oxycodone、hydromorphone、fentanyl。

morphine 的給藥途徑、劑型、劑量都非常廣泛，口服可分為立即釋放型和緩釋型，劑型包含錠劑、膠囊、液劑，針劑有靜脈、肌肉、皮下和脊椎內注射等；此藥為腎臟排除，因此腎功能不全者須調整劑量。

oxycodone 在輕度肝腎受損的病人安全性相對較高，若老年病人欲使用會建議從低劑量慢慢上調；目前台灣有短效型的膠囊跟長效型的錠劑。

hydromorphone 的特點是藥物交互作用較少，且跟 morphine 比較起來並沒有止痛活性代謝物，因此老人或是輕微肝腎受損的病人比較不用擔心活性代謝物蓄積的問題，但由於此藥一樣經由腎臟排除，所以如果腎功能急速降低建議考慮降低劑量；台灣目前有滲透型幫浦緩釋劑型，因此在服用時應整粒吞服不可咬碎或剝半，而藥物空殼會隨糞便排出屬於正常現象。

fentanyl 因為腸道吸收差，所以劑型只有針劑和經皮吸收的貼片，而貼片有常規使用的長效型和應付突發性疼痛的超速效型經口頰吸收的貼片和口頰錠；本藥對輕度腎功能不全病人是安全的，但嚴重腎功能不全或使用高劑量時要有所調整；另外一個優點是貼片的便秘發生率比口服 oxycodone 和 morphine 低，因此對於便秘副作用明顯的人而言是一個可考慮的選項。

## 2. 短效性

短效性的類鴉片藥物包含 tramadol 和 codeine。

tramadol 比起強效性藥物來說，呼吸抑制的副作用較小，但在阻塞型睡眠呼吸中止症或嚴重肺部疾病者還是不建議使用；在台灣本藥有單方的肌肉、靜脈、皮下注射針劑、長效型錠劑、短效型膠囊，也有搭配 acetaminophen 的複方製劑；tramadol 本身須按肝腎功能調整劑量，而和 acetaminophen 搭配的複方製劑則多了嚴重肝功能不全者不建議使用的限制；在藥物交互作用方面，和三環抗憂鬱劑、選擇性血清素再回收抑制劑、血清素-正腎上腺素再回收抑制劑、單胺氧化酶抑制劑等藥都必須小心，以免造成血清素症候群（症狀包含顫抖、腹瀉、躁動、肌肉僵硬、發燒、癲癇等）；另外服藥期間也不建議哺乳，避免含有藥物的乳汁被嬰兒攝取造成嗜睡或呼吸問題。

codeine 目前有口服錠劑及肌肉、靜脈、皮下注射針劑可使用，但其主要用途在於止咳止瀉，因為止痛效果不佳且止痛品項眾多；本藥需按腎功能調整劑量，另外除非無其他替代藥物可使用且醫師衡量結果是利大於弊，否則哺乳期間禁止服用。



### 3.其他

buprenorphine 雖然也是屬於類鴉片藥物，但其機轉較為複雜；目前台灣有長效型貼片及短效型舌下錠，長效型貼片在建議劑量區間內無天花板效應，這個特性和強效性類鴉片藥物相似；本藥無需照腎功能調整劑量，且不會因為透析流失，為同時有腎病之癌症病人的選擇之一；另外如果有在使用其他高劑量的類鴉片藥物的話，要謹慎使用短效型舌下錠，避免戒斷症狀產生。

### 癌症疼痛的輔助性藥物介紹

基本上輔助性藥物的主要適應症並不是止痛，但其實也有相當程度的止痛效果，在癌症疼痛的治療上的功用是有機會緩解類鴉片藥物無法壓制的疼痛，以及藉由合併治療來降低類鴉片藥物的劑量，進而降低副作用。通常輔助性藥物的使用劑量和其原本適應症的劑量不一定相同，要視每位病人的疼痛情況慢慢嘗試出最適合的個人化治療劑量。而找出適當輔助性藥物及其治療劑量的關鍵，則有賴醫師對於病人疼痛形成機制的正確判斷。以下對輔助性藥物做一個概略的介紹。

#### (一) 抗憂鬱藥物

抗憂鬱藥物在癌症疼痛的領域中，可以協助治療神經病變性疼痛，因此類的疼痛對類鴉片藥物的反應較沒有那麼明顯。本類藥物的機轉眾多，包含抑制血清素和正腎上腺素的再吸收，以及阻斷鈉離子通道或 NMDA 谷氨酸受體。常用的抗憂鬱藥物包含三環抗憂鬱藥物和 SNRI（血清素-正腎上腺素再回收抑制劑）。

三環抗憂鬱藥物可以用來治療放射治療、神經壓迫、化療造成的神經病變性疼痛。副作用包含鎮靜、抗膽鹼作用（如口乾、便秘、尿液滯留）、坐立不安，尤其老人更容易發生；如果有充血性心臟衰竭、缺血性心臟疾病、心律不整和青光眼等病史的病人，是需要慎用三環抗憂鬱藥物的。此外，如要停用三環抗憂鬱藥物，需要逐步調降劑量，以免戒斷症狀發生。常見的三環抗憂鬱藥物有 amitriptyline、imipramine 等

SNRI（血清素-正腎上腺素再回收抑制劑）則是在近年有越來越常用在神經病變性疼痛上的趨勢。較常使用的 SNRI 有 duloxetine 和 venlafaxine，常見副作用則包括噁心

和嗜睡。和三環抗憂鬱劑相比，SNRI 的安全性較高且副作用較低，使其成為神經病變性疼痛治療另一個不錯的選項。

## (二) 抗癲癇藥物

抗癲癇藥物也是種對於神經病變性疼痛有止痛療效的藥物。常見用於癌症疼痛治療的抗癲癇藥物大致上包括兩種機轉：抑制鈉離子通道以阻止不正常放電（例如 carbamazepine、oxcarbazepine）以及調節鈣離子通道以影響神經傳遞物質的釋放（例如 gabapentin、pregabalin），簡單來說都是去降低神經元不正常活動，穩定神經元的細胞膜來降低疼痛強度。

carbamazepine 雖然在癌症疼痛有所療效，但副作用明顯，因此並非抗癲癇藥物中的首選，使用的病人也較少。其副作用包含嗜睡、頭暈、便秘、皮疹、白血球減少、肝毒性。值得一提的是，台灣有部分的人帶有 HLA-B\*1052 基因，而帶有此基因者使用 carbamazepine 會增加史蒂文生氏-強生症候群或是毒性表皮溶解症發生的機會，目前有相關的基因檢測可供確認，以利醫師用藥參考。而 oxcarbazepine 較無血液及肝臟副作用，但其可能有低血鈉的狀況，通常使用此藥醫師會定期為病人監測血鈉濃度，確保用藥後體內電解質有保持在正常數值範圍之內。

相較於 carbamazepine 和 oxcarbazepine，gabapentin 和 pregabalin 在使用上更為頻繁，甚至是被視為神經病變性疼痛的第一線用藥選擇。gabapentin 常見的副作用有頭暈、嗜睡、頭痛、噁心、嘔吐，但 pregabalin 的副作用更少，且 pregabalin 比 gabapentin 多了藥物動力學上的優點，因為 pregabalin 的特性使得其治療劑量的趨勢較好拿捏，因此劑量調升的速度可以比較快，可以因應病人狀況做更及時的調整。

## (三) 皮質類固醇

皮質類固醇基本上透過抑制發炎反應、減少神經不正常傳導與腫瘤周圍組織水腫來達到止痛目的。常用的藥物有 dexamethasone、prednisolone、methylprednisolone，建議在白天使用以降低刺激及防止失眠，若要停藥需要緩慢調降劑量再停用，且不建議長期使用，避免副作用產生。常見的副作用有胃炎、潰瘍、高血糖、高血壓、白蛋白低下、體液滯留、骨質疏鬆症、免疫抑制。

#### (四) 蝕骨細胞抑制劑

此類藥物可抑制蝕骨細胞侵蝕骨頭，造成骨質流失，通常用於癌細胞出現蝕骨性轉移而有骨頭疼痛的病人。可分為雙磷酸鹽（例如 clodronate、pamidronate、zoledronic acid）和 RANKL（receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand）抑制劑（例如 denosumab）。常見的副作用包含低血鈣和下顎骨壞死，其中為了因應下顎骨壞死的副作用，醫師會在用藥前先確認牙齒狀況正常再使用。如果是使用雙磷酸鹽的病人，可能會透過口服或是靜脈輸注，若是口服使用建議服用後 30-60 分鐘才能躺下，避免消化道傷害；如果是使用 RANKL 抑制劑則會建議補充鈣質和維生素 D，以免嚴重低血鈣發生。

#### 結語

癌症的治療是一場長期抗戰，除了癌症本身之外，疾病和治療所伴隨的疼痛常如影隨形。治療癌症疼痛的藥物不勝枚舉，而每位病人的情況也不盡相同，如何找到最適合病人的治療方式，有賴醫師準確的判斷和適當的用藥。而身為病人或其親朋好友，除了病人積極配合治療外，其他人的支持、鼓勵與陪伴也是不可或缺的。筆者也希望藉由本文，能夠幫助到有心認識癌症疼痛治療的人們，讓大家對於癌症疼痛的治療不再疑惑、迷惘。

## 參考資料

1. DynaMed. Cancer Pain. EBSCO Information Services. Accessed March 23, 2023.  
<https://www.dynamed.com/condition/cancer-pain>
2. DynaMed. Opioids for Chronic Cancer Pain. EBSCO Information Services. Accessed March 23, 2023. <https://www.dynamed.com/management/opioids-for-chronic-cancer-pain>
3. Swarm RA, Anghelescu DL, Benedetti C, et al. Adult Cancer Pain. Version 1.2023. In: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). NCCN 2023 Mar from NCCN website (free registration required)
4. 林杏諭（2018）。癌症止痛藥物使用原則。台大醫院健康電子報，133。
5. 吳錦榕、程廣義、謝瑞坤、陳仁熙、王正旭、宋詠娟、張正雄、張明志、陳美碧、趙祖怡、王慧茜、何景良、吳志成、吳銘芳、李宜恬、李淑慧、沈雯琪、周文其、林炯森、……、饒坤銘（2018）。癌症疼痛之藥物治療指引（第7版）。台灣疼痛醫學會、台灣癌症安寧緩和醫學會。
6. 衛生福利部食品藥物管理署（2018年12月4日）。癌症疼痛成癮性麻醉藥品使用指引暨管理注意事項。
7. 王志中、陳貞吟、褚錦承、朱麗鈴、高霈馨、王鈺霖、馮盈勳、楊清傑、鄒美勇、廖文進、程廣義（2021年12月）。癌症疼痛照護及成癮性麻醉藥品使用參考手冊。衛生福利部食品藥物管理署。



### 前言

骨質的流失是日夜不斷且無聲無息，直到病人因為疼痛引起行動不便或突然的骨折而求醫，所以被稱作「沉默的疾病」。身體骨骼的骨質自出生後會隨著年紀而增加，大約在 20 至 30 歲會達到最高峰，之後骨質逐漸減少，如果骨質流失過多，使得原本緻密的骨骼形成許多孔隙，呈現中空疏鬆的現象，就是所謂的「骨質疏鬆症」。

骨質疏鬆症好發於停經後婦女及年長者，所引起的骨折最常發生於脊椎、腕骨及遠端橈骨(腕部)等部位。骨折可能引起失能，造成生活品質降低、甚至增加死亡率，因此預防及治療骨質疏鬆實為現今高齡化社會之重要議題。

### 骨質疏鬆症病理生理學

骨再塑過程包括造骨細胞的骨形成作用與破骨細胞的骨吸收作用，兩者間息息相關且互相調節，一旦骨吸收超過骨形成，即會導致骨流失，最後引起骨質疏鬆症。臨床上通常將「骨質疏鬆症」分為原發型和續發型。原發型骨質疏鬆症可再分為停經後骨質疏鬆症和老年性骨質疏鬆症兩類。

停經後骨質疏鬆症又稱為第一型骨質疏鬆症，常見於停經後婦女，在停經後 15-20 年間發生，由於女性停經後體內雌性素量急遽減少，破骨細胞活性增強而吸收骨小樑，令骨小樑變細、斷折、數目減少、不連續，減弱骨強度；停經後骨量流失快速，其副甲狀腺功能降低，常見尿液鈣排出增高現象，停經後骨質疏鬆症經常會發生骨小樑含量較多部位的骨折，包括脊椎壓迫性骨折、腕部及腕部股骨轉子間骨折等。

老年性骨質疏鬆症又稱第二型骨質疏鬆症，常見於 70 歲以上女性或 80 歲以上男性，女性約為男性的 2 倍，年老時造骨細胞功能衰退，鈣和維生素 D 攝取量不足，腸道吸收功能變差，導致骨合成減少，令骨皮質與骨小樑同時受犯，致骨皮質變粗鬆大

孔，骨小樑消失，骨強度明顯減低；其副甲狀腺功能增進，但尿液鈣量正常，老年性骨質疏鬆症經常引起多發性脊椎楔形骨折、肱骨、脛骨、髖部的股骨頸骨折。

「續發型骨質疏鬆症」大都有其特殊病因，係由其他疾病引致骨流失所致，如服用類固醇、副甲狀腺機能亢進、甲狀腺疾病、性腺機能低下、類風濕性關節炎、腎臟疾病、肝臟疾病、糖尿病、吸菸、酗酒、臟器移植、骨折、腸道吸收不良等狀況所引起。

### 臨床篩檢及診斷

骨質疏鬆症的篩檢應分析各種臨床風險因子(clinical risk factor, CRF)是否存在，其中國際骨質疏鬆症基金會一分鐘問卷分析個人生活習慣與家族史、個人疾病史與藥物史均值得參考。有明顯之風險因子存在，則應評估其骨密度。

骨質疏鬆症的主要臨床風險因子

1. 年齡
2. 性別
3. 低身體質量指數 (BMI)
4. 骨折，特別是髖部、脊、椎骨、腕部骨折
5. 身高減少 (超過 4 公分)
6. 父母髖部骨折史
7. 目前抽菸
8. 飲酒過量
9. 次發性骨質疏鬆症
10. 藥物
11. 長期臥床、衰弱症或少動 (如:脊髓損傷，帕金森氏症，中風，肌力不良，僵直性脊柱炎等)。

若病患有符合下列其中一項，應考慮為極高骨折風險患者(2020 AACE recommendation)：

1. 若患者有最近 12 個月內的骨鬆性骨折
2. 接受骨質疏鬆症治療中仍發生骨折
3. 有多發性骨鬆性骨折
4. 服用對骨骼損傷藥物發生骨折（如：長期類固醇）
5. 骨密度 T 值非常低（如：低於 -3.0）
6. 跌倒風險高或有傷害性跌倒病史的患者
7. FRAX®骨折風險超高的患者（如主要骨質疏鬆性骨折> 30%，髖關節骨折> 4.5%）

臨床上也可以經由理學檢查及風險因子來初步篩檢骨質疏鬆症的可能性。然而進一步的診斷仍須進行影像學上的檢查。目前骨質密度檢測儀有定量超音波 (Quantitative Ultrasound, QUS)和雙能量 X 光吸收儀(Dual energy X-ray Absorptiometry, DXA)二種。原則上以雙光子能量檢測(DEXA)較為準確，也為臨床上判斷是否有骨質疏鬆的主要依據。骨質疏鬆症為骨質密度小於年輕成年族群平均值 2.5 個標準差以下者。

世界衛生組織對骨質疏鬆的定義：	
正常	骨密度大於等於負 1 個標準差以上(BMD>-1SD)
骨質不足	骨密度介於負 1 個到負 2.5 個標準差之間(-2.5SD<BMD<-1SD)
骨質疏鬆	骨質密度小於負 2.5 個標準差以下者(BMD<-2.5SD)
嚴重骨質疏鬆	骨質密度小於負 2.5 個標準差以下，並發生一個以上的骨鬆性骨折

依據中華民國骨質疏鬆症學會的「2020 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引」，台灣地區建議骨密度檢查的人如下：

1. 65 歲以上的婦女或 70 歲以上男性。
2. 65 歲以下且具有危險因子的停經婦女。

3. 即將停經並具有臨床骨折高風險因子的婦女，如體重過輕、先前曾經骨折、服用高骨折風險藥物。
4. 50 至 70 歲並具有骨折高風險因子的男性。
5. 脆弱性骨折者(指在低衝擊力下就發生骨折)。
6. 罹患可能導致低骨質量或骨質流失之相關疾病者。
7. 所服用藥物和低骨質量或骨質流失有相關者。
8. 任何被認為需要用藥物治療骨質疏鬆症者。
9. 接受治療中，用以監測治療效果者。
10. 有骨質密度流失證據而可能接受治療者。

### 骨質疏鬆症之藥物治療

治療骨質疏鬆症的藥物，依其作用機轉，可分為抗骨質流失類藥物、促進骨或骨質生成類藥物以及混合型三類。

抗骨質流失類藥物包括：鈣製劑、活性維生素 D、抑鈣激素、雙磷酸鹽類、雌激素受體調節劑、賀爾蒙類及破骨細胞酵素抑制劑等，另外促進骨類藥物則以副甲腺素為主，混合型目前只有鋇鹽一種。依目前已發表的臨床文獻結果來看，合併使用治療骨質疏鬆症藥物，並無加成效果，反而會互相抵制或增加副作用之發生率及強度，所以目前各國各種骨鬆防治指引，均不建議併用兩種治療骨鬆症藥物，或是併用抗骨質流失劑與促進骨劑。但維他命 D 與鈣劑此二種抗骨質流失劑則例外，因為目前所有的防治骨鬆藥物在臨床試驗時，均強調須併用此二種營養素，以確保充份提供造骨質之材料及對骨骼、肌肉等之保護作用。

#### 一、 雙磷酸鹽類 Bisphosphonates

藥物作用主要會抑制破骨細胞活性，進而減少骨再吸收。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髕骨骨密度。對於口服雙磷酸鹽，如果不再存在骨折風險(例如 T 值高於 -2.5 或患者持續沒有發生骨折)，則可在治療 5 年



後暫停使用口服雙磷酸鹽，如果骨折風險仍然高或極高風險患者，則可繼續延長 5 年治療(共 6 至 10 年)再暫停使用口服雙磷酸鹽。

1. Alendronate Sandoz® (口服 70mg 一週一次)

- a. 臨床上最常見的不良反應主要在腸胃方面，如食道炎、食道潰瘍、吞嚥困難、消化不良、胃脹及胃痛。為了促進藥錠抵達胃部，減少對食道部位刺激的可能性，此藥物需要在早晨起床空腹時服用，並伴服約 300 mL 的冷開水，服藥後至少維持上半身直立 30 分鐘，並一直到吃過當天第一份食物後才可躺下。

2. . Zoledronic acid (骨力強 Aclasta® ; 5mg 一年一次針劑型)

- a. 第一次投與此藥物 24~72 小時內，可能會有類流感症狀的副作用出現，如發燒、肌痛、關節痛等。之後注射時，產生急性期的副作用機會會降低許多。腎機能不全的病患，靜脈注射後，有少數病例發生急性腎衰竭，需特別注意。
- b. 對於注射針劑雙磷酸鹽 zoledronate 在高風險患者中考慮 3 年後暫停使用雙磷酸鹽或者直到骨折風險不再高為止，在極高風險患者中則建議持續 6 年治療再評估是否繼續治療。

3. Ibandronic acid (Keybone® 吉利康針劑 3mg 每三個月一次)

二、 選擇性雌激素受體調節物 Selective estrogen receptor modulators (SERM)

選擇性雌激素調節劑是一非雌激素的藥物，但卻可和細胞內的雌激素調節劑結合，而產生抗蝕骨作用並降低骨骼代謝轉換率來增加骨質密度；在其他組織(如子宮或乳房)有抗雌激素的作用，因此可大幅降低乳癌及其他致癌的危險性。

1. Raloxifene (Evista® 鈣穩 ; 一天服用一顆 60mg)

常見的副作用有熱潮紅及腿部痙攣，患有靜脈血栓性栓塞的病患禁用此藥物。

### 三、 RANKL 單株抗體抑制劑

RANKL 是一種蛋白質，由造骨細胞生成，促使破骨細胞先驅物成熟，形成破骨細胞，然後破骨細胞作用於骨骼，溶出骨骼內的鈣質，造成骨質流失。

#### 1. Denosumab (Prolia® 保骼麗；每 6 個月皮下注射，一次 60mg)

- a. Denosumab 是一種人類 IgG2 單株抗體製劑，會與 RANKL(Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand)結合，抑制 RANKL 和破骨細胞結合，避免骨質流失，因而增加骨質密度。
- b. 用來治療停經後婦女具骨折高風險性之骨質疏鬆症。

### 四、 副甲狀腺激素 Parathyroid hormone (PTH)

副甲狀腺素 Parathyroid hormone 在人體有著調節鈣質平衡的作用，促進骨骼代謝，增加腎臟對鈣的再吸收，並促進小腸對鈣的吸收。

#### 1. 副甲狀腺素 Teriparatide (Forteo®骨穩&Alvosteo®艾歐骨得；每日注射，一次 20µg)

- a. Teriparatid 是利用基因工程合成的人體副甲狀腺荷爾蒙,間歇性使用副甲狀腺素，有增進造骨細胞活化，促進骨質新生的作用。
- b. 臨床上可用來治療並預防停經後婦女及男性的骨質疏鬆。健保規定用於嚴重髖骨或脊椎骨質疏鬆(T score< -2.5)及其他與骨鬆相關骨折的病患。
- c. 開始治療後可明顯增加骨密度，然使用 18 個月之後效果會減弱，使用 2 年以上的療效及安全性尚未評估，故建議使用不要超過 2 年。

### 五、 硬化蛋白(sclerostin)抑制劑

#### 1. Romosozumab (Evenity® 益穩挺；每月皮下注射兩針(共 210 mg)，持續治療

12 個月)

- a. Romosozumab 為合成人類單株抗體可以抑制硬化蛋白(sclerostin)，具有刺激骨質生成和抑制骨質流失的雙重作用。因可增加骨密度並降低脆弱性骨折的風險，臨床上可用來治療停經後婦女的骨質疏鬆症。
- b. 研究顯示隨著使用次數增加，骨質生成的效應會逐漸減弱，治療次數不宜超過 12 次。常見副作用有關節疼痛、過敏反應、頭痛、注射部位不適、周邊水腫、失眠、皮疹等。

## 骨質疏鬆症之預防及非藥物治療

### 一、 鈣

攝取足量鈣和維生素 D3 是保健骨骼的根本之道。多項研究證實，飲食中含鈣量較低者，增高髖部骨折的風險，攝取足量鈣劑和維生素 D3 可減少髖部骨折和非脊椎骨折。

美國骨質疏鬆症基金會(NOF)和國際骨質疏鬆症基金會(IOF)建議，50 歲以上成人每日至少需攝取飲食鈣量 1200 毫克(包括鈣片補充劑量)和維生素 D3800 至 1000 國際單位(international units, IU)。另有研究建議骨質疏鬆症病患應每日至少攝取 1000 毫克鈣。但若每日攝食鈣量超過 1200 到 1500 毫克，對身體並無更大益處，反會增加腎結石或心血管疾病風險。

### 二、 維生素 D3

維生素 D3 的生理功能包括促進鈣吸收，維護正常骨代謝，肌肉功能，平衡功能和防範跌倒。維生素 D3 來源包括陽光照射，食物和補充劑或藥品。

年紀 50 歲以下成人，每日應攝取 400 至 800IU 維生素 D3，50 歲以上成人應每日攝取 800 至 1000 IU 維生素 D3，使血清 25(OH)D 濃度達到標準值以上(30 ng/ml (75 nmol/L)，另有研究建議骨質疏鬆症病患應每日至少攝取 800 IU 維生素 D3。

### 三、 運動

運動可增加骨密度，增強肌力，改善平衡功能，減少跌倒和骨折，過量運

動反而會有害骨骼健康。運動可分為數種，包括荷重運動，阻抗運動，姿態運動，柔軟度運動(伸展運動)，平衡訓練運動等。荷重運動為當腿部和足部支撐身體時，骨骼和肌肉須對抗重力，此類運動包括步行、慢跑、太極拳、登梯、舞蹈和網球等。肌力增強運動包括重量訓練和其他阻抗性運動。

罹患骨質疏鬆症的病患在開始從事新式劇烈運動前，如跑步或重級舉重等，應先請臨床醫師作適當評估。發生骨折後，除應接受藥物治療，可在穿用輔具下，請物理治療師適當指導，協助恢復日常生活，並增加坐立和步行量，從事適當運動可改善病況，增快復原。

## 總結

骨質疏鬆症通常是經過多年的累積，使骨骼變得愈來愈單薄、愈來愈脆弱。我們必須在骨骼還沒有遭到嚴重破壞，以及骨折發生前，確認是否患有骨質疏鬆症，並趕緊進行治療與預防，使病情不再繼續惡化。骨質疏鬆症通常是經過多年的累積，使骨骼變得愈來愈單薄、愈來愈脆弱。我們必須在骨骼還沒有遭到嚴重破壞，以及骨折發生前，確認是否患有骨質疏鬆症，並趕緊進行治療與預防，使病情不再繼續惡化。

## 參考資料

1. Hwang, JS., Chan, DC., Chen, JF. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis in Taiwan: summary. *J Bone Miner Metab* 32, 10 – 16 (2014).  
<https://doi.org/10.1007/s00774-013-0495-0>
2. Lin TC, Yang CY, Yang YH, Lin SJ. Alendronate adherence and its impact on hip-fracture risk in patients with established osteoporosis in Taiwan. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jul;90(1):109-16. doi: 10.1038/clpt.2011.62. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21525868.
3. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement. 2000 Mar 27-29;17(1):1-45. PMID: 11525451.
4. The Journal of Taiwan Pharmacy
5. 台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引 (2020 年增修版)
6. 藥品仿單：Alendronate Sandoz®、Aclasta®骨力強、Evista® 鈣穩、Prolia® 保骼麗、Forteo® 骨穩、Alvosteo® 艾歐骨得、Evenity® 益穩挺



### 前言

鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blocker, CCB) 為常見之心血管治療藥品之一，適應症包含高血壓、心絞痛、心律不整等等。雖然正常劑量下使用相當安全，但過量服用可能會造成中毒症狀。

### 藥物特性

鈣離子阻斷劑可分為兩大類別：Dihydropyridine 類 (DHP) 和非 Dihydropyridine 類，前者主要作用於血管平滑肌，使血管擴張並降低血壓；後者主要作用於心肌，影響心臟訊號傳導並降低心跳速率。通常 DHP 類 CCB 中毒會導致動脈血管舒張，造成反彈性心搏過速；非 DHP 類 CCB 中毒則會使末梢血管舒張、心臟收縮力下降以及心搏過慢。不過，當劑量過高時，選擇性會降低，故 DHP 類 CCB 極過量之中毒也可能造成心臟收縮力下降以及心搏過慢等症狀。多數 CCB 有高蛋白結合率、較大的分布體積、且大多為肝代謝。當 CCB 攝取劑量提升時，藥物清除率會下降，再加上部分 CCB 設計為緩釋劑型，使其藥物動力學性質較難預測且會延長中毒之影響時間。

### 臨床症狀與檢驗評估

首先，盡可能試著找出中毒藥品的種類、劑量和服用時間等資訊。若是 CCB 中毒，在理學檢查部分，無論 DHP 或非 DHP 類 CCB 皆會出現低血壓，而心搏過慢較易出現在非 DHP 類 CCB 中毒現象，但極過量之 DHP 類 CCB 也可能因選擇性消失而出現心搏過慢之症狀。另外也可能會觀察到頸靜脈怒張、肺部囉音等心衰竭相關症狀。較特別的是，即便病人出現低血壓，患者之意識可能仍然維持清醒狀態，這可能是因為 CCB 有神經保護之作用，使其保持一定意識狀態。不過，當腦部血流量嚴重缺乏時，患者意識狀態可能會迅速惡化。其他檢查部分，在 ECG 中會發現 PR 間距延長和心搏

緩速之心律不整，另外也會看到高血糖現象，因為胰島素釋放是由鈣離子調控。雖然此高血糖現象在臨床上不顯著到須處理，但若病人沒有糖尿病，可藉由此現象區分 CCB 和  $\beta$ -阻斷劑中毒。最後，可利用心臟超音波、肺部 X 光等影像工具排除其他心臟疾病（如結構性心臟病、心肌缺血等）或了解是否伴隨肺部問題（如肺水腫、缺氧、呼吸窘迫等），也需抽血蒐集患者電解質、腎功能和血糖數值。表格整理如下。

臨床特徵重點：
● 通常有低血壓和心搏過慢之症狀
● 心電圖中可能看到 PR 間距延長和心搏緩速之心律不整
● 患者可能出現高血糖現象
● 病情狀態可能隨時急速惡化
診斷評估重點：
● 一般實驗室無法進行 CCB 血中濃度測試，且其濃度高低與嚴重度非正相關
● 需綜合過去病史和臨床表現評估
● 鑑別診斷時需考慮與區分 $\beta$ -阻斷劑、毛地黃、膽鹼性等其他藥物中毒
● 結構性心臟病和心肌缺氧也可能出現類似臨床現象

## 治療

CCB 中毒治療首要之務為維持血型動力學，因此低血壓時給予晶體溶液（如 Normal saline 500-1000ml）、心搏過慢時給予 Atropine 1mg（小兒劑量：0.02 mg/kg），兩者皆可視情形重複給予，但 Atropine 最多給予至 3mg。接著，若患者在一至二小時內服用極大量 CCB（正常劑量之五至十倍或以上），可考慮進行洗胃，不過洗胃可能會刺激迷走神經，加重低血壓與心搏過慢之情形，故建議進行前先會診毒物科專家。接著，無論患者有無症狀，皆建議給予活性碳，小兒劑量為 1 g/kg，最大至大人劑量之 50g。服藥一小時內使用活性碳之效益最大，但晚一些也多少能吸附部分藥物。全腸道灌洗也能用於確定為緩釋劑型 CCB 中毒之患者，若不確定是否為緩釋劑型，此方法建議等至症狀出現才選用。

若上述方法仍無法改善血型動力學，可再加上以下敘述之方法治療。建議使用 15 分鐘後評估療效，再決定是否加上其他方法治療。首先，鈣鹽可以稍微緩解 CCB 中毒之心血管問題，但單用通常無法完全控制，因 CCB 會影響血漿與細胞內的鈣離子，故鈣鹽無法完全校正。葡萄糖酸鈣可從旁梢或中央給予，而氯化鈣建議從中央給予。氯化鈣之成人劑量為 10% 溶液 10-20 ml 在十分鐘給予，並可在 20 分鐘後重複給予，最多四次。若使用葡萄糖酸鈣，劑量為 10% 溶液 30-60 ml，因葡萄糖酸鈣之鈣含量約為氯化鈣之 1/3。另外，也可考慮使用高劑量鈣離子連續輸注，約為 0.5 mEq Ca/kg/hr（10% 氯化鈣：0.2-0.4 ml/kg/hr），不過得每兩小時抽血監測血鈣濃度，也得持續監測 ECG，避免出現高血鈣症狀。

接著，升糖素（Glucagon）可透過增加細胞內環腺苷酸（cyclic adenosine monophosphate, cAMP），在 CCB 中毒患者中提升心律，不過其無法增加血壓。雖然升糖素之劑量尚未經由臨床試驗確立，但通常為 5 mg 一劑，並可間隔十分鐘後視情況再給予一劑，最多共三劑。

升血壓部分，理當使用含強心且具血管收縮功力之藥物，故 Norepinephrine 為首選，起始劑量通常為 2 mcg/min，並以平均動脈壓 65 mmHg 為目標，每數分鐘評估血壓並調整流速。若已使用高劑量之升壓劑但仍無法達到血壓目標，可考慮加上第二種升壓劑，但此時需使用侵入性血型動力監測裝置（如肺動脈導管）或心臟超音波，用於監測心臟狀態與調整藥物劑量。因在極大量 CCB 中毒之患者所需之升壓劑可能較一般休克患者之劑量高（如 100 mcg/min 之 Norepinephrine），大劑量升壓劑較容易出現心律不整相關副作用，故須謹慎評估使用。

另外，高劑量胰島素也有強心作用，故可給予 1 U/kg 並伴隨 0.5 U/kg/hr 之輸注，直到患者低血壓情形緩解或是達到 10 U/kg 之最大劑量。不過因胰島素有降血糖與降血鉀之作用，故建議維持患者血糖在 150 mg/dL 以上，血鉀在 3 mmol/L 以上。建議血糖與血鉀每 30 分鐘監測一次，達到穩定後可每一小時監測一次。須注意高劑量胰島素約半小時至一小時後才能起作用，故這期間仍須合併使用其他方式治療。

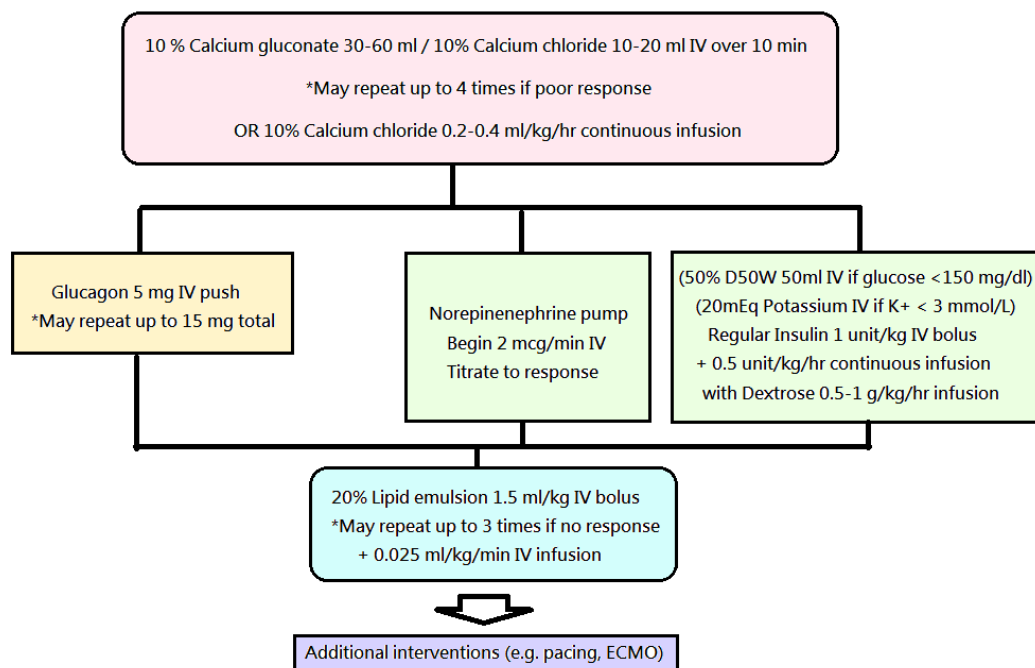


脂肪乳劑也可用於 CCB 中毒，機轉推測為與高脂溶性之藥物結合，減少體內暴露，另外脂肪也能提供心肌能量，提升心臟功能。可使用 20% 脂肪乳劑 1.5 ml/kg 伴隨 0.025 ml/kg/min 之輸注，最高劑量為 12.5 ml/kg/day。須注意脂肪乳劑可能干擾部分抽血數值，例如血糖、肌酸酐、血鎂等等，不過血鉀不會受其干擾。

若上述藥物皆無法緩解症狀，可考慮使用非藥物方式維持患者血型動力，如經靜脈心律調節器、主動脈內氣球幫浦，或是心肺體外循環裝置等，整理如下表。

藥物無法緩解症狀或使用後出現副作用時可考慮以下方式：
● 經靜脈心律調節器 (Transvenous cardiac pacing)
● 主動脈內氣球幫浦 (Intra-aortic balloon pump)
● 心肺體外循環 (Cardiopulmonary bypass)
● 體外膜氧合 (Extracorporeal membrane oxygenation)

綜合上述內容，在給予初步措施（輸液、Atropine、活性碳等）後仍無法控制症狀時，流程整理如下圖。



最後，若患者為速效 CCB 中毒，若 6-8 小時後保持無症狀，可視為完成治療；若患者為緩釋 CCB 中毒，須至少監測 24 小時。在有症狀患者中，須持續監測血型動力

學，直到患者不需其他藥物來維持正常血壓和心跳。若患者為故意服用過量藥物，也須在症狀解除後會診精神科，了解其心理之健康狀態。

### 參考資料

1. Fermin Barrueto, Jr. Calcium channel blocker poisoning. Uptodate. May 18, 2022.
2. Jerry Liu. Algorithm of the management of calcium channel blockers overdose. NEJS.  
<https://www.nejs.app/2016/06/algorithm-of-management-of-calcium.html>. June 6, 2016.