

# 庫欣氏症候群病人發生骨質疏鬆與 低血鈣關聯性之回溯性分析

陳永年 蔡嘉仁 陳榮福 董石城

高雄長庚紀念醫院 內分泌暨新陳代謝科

## 摘要

庫欣氏症候群與骨質疏鬆有高度相關性。庫欣氏症候群病人體內高濃度的糖皮質素 (glucocorticoids)，會抑制骨質形成及腸道鈣質的吸收，因此在這群病人因骨質疏鬆引發骨折的風險是正常人的 4-5 倍以上，其中有高達 70% 的病人會發生脊椎骨的骨折，引發長期背痛、駝背、身高變矮等症狀。本研究回溯性調查從 2001 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在門診追蹤曾接受骨密度檢查的庫欣氏症候群病人共 356 位，骨質疏鬆的發生與病人年紀、身高有關連性，而且骨質疏鬆的病人有顯著較高比例的低血鈣 (18.8 vs. 5.4%,  $p < 0.001$ ; 9.3 vs. 9.0 mg/dL,  $p < 0.001$ )，經校正完病人年齡、性別、其他次發性骨質疏鬆的原因等可能干擾因子，低血鈣引起骨質疏鬆的勝算比 (odds ratio) : 2.79 (95% 信賴區間 : 1.15-6.75)。我們的研究發現庫欣氏症候群病人合併骨質疏鬆發生低血鈣的比例顯著較高，暗示著這些病人可能需要特別注重鈣質的補充，配合適當的骨質疏鬆藥物治療，可能可以降低後續發生骨折失能的風險。

**關鍵詞：**庫欣氏症候群 (Cushing's syndrome)  
骨質疏鬆 (Osteoporosis)  
低血鈣 (Hypocalcemia)

## 前言

庫欣氏症候群 (Cushing's syndrome, CS) 是由於病人體內糖皮質素 (glucocorticoid) 過多，導致全身一系列代謝紊亂和病理變化的一種疾病。庫欣氏症候群患者體內過多的糖皮質素可來自外源性 (又稱為醫源性) 或內源性，國外<sup>1</sup>及國內<sup>2</sup>的研究指出庫欣氏症候群最常見的病因為醫源性 (可達 65.4%)<sup>2</sup>，主要起因於長期過量使用類固醇藥物 (美國風濕科醫師學會指引

定義為每天使用 2.5 mg 以上劑量的 prednisolone 超過 3 個月<sup>3</sup>)。類固醇是相當有效的風濕科發炎性疾病治療藥物，因此被廣泛使用。在英國健康改善網路 (The Health Improvement Network, THIN) 資料庫 2000 年到 2012 年約十萬人的回溯性調查<sup>4</sup>發現，約有 1% 的人口長期使用類固醇 ( $\geq 3$  個月)。長期使用類固醇的病人可能有高達三成到五成的病人發生骨折風險<sup>5,6</sup>。類固醇引起的骨質疏鬆症是最常見的次發性骨質疏鬆原因<sup>7</sup>，卻因為沒有特殊症狀，讓人輕忽它的

嚴重性。

庫欣氏症候群病人體內的糖皮質素過多，由類固醇相關研究發現，類固醇的長期使用會同時影響緻密骨 (compact bone) 和海綿骨 (spongy bone)，但是類固醇引發的骨折大部份發生在海綿骨較多的腰椎椎體 (vertebral body) 部份<sup>8-10</sup>，另外類固醇使用引發的骨折風險在骨質質量明顯下降之前就已經增加<sup>11</sup>，所以只憑借骨質密度檢查並無法完整評估類固醇造成骨質疏鬆的嚴重程度。2017 年台灣成人骨質疏鬆症防治共識及指引指出類固醇使用者在骨密度檢查 T 值為 -1.0 時，其骨折風險已和一般停經婦女 T 值 -2.5 時相當<sup>12</sup>。

內源性庫欣氏症候群 (endogenous CS) 屬於罕見疾病，發生率約每年 0.7–2.4 人 / 每百萬人<sup>1</sup>，國外研究顯示 ACTH- 依賴型庫欣氏症候群 (腦下垂體 ACTH 瘤和異位 ACTH 徵候群) 佔成人內源性庫欣氏症候群的 80–85%<sup>1</sup>；庫欣氏病 (Cushing's disease, CD) 又佔了所有 ACTH- 依賴型庫欣氏症候群的 75–80%。然而國內的研究<sup>13, 14</sup> 卻反而發現非 ACTH- 依賴型庫欣氏症候群所佔的比率高達 56–75%；而且庫欣氏病 (CD) 所佔的比率較低，僅約 20–30%。在丹麥針對 104 位內源性庫欣氏症候群病人的研究<sup>15</sup> 發現相較於對照組，CS 病人有 5.4 倍低能量骨折的風險 (相對風險：5.4，95% 信賴區間：1.4–20.1，低能量骨折定義為從站立高度跌倒所造成的骨折)。義大利 80 位內源性 CS 病人經 X 光檢查後發現有高達 76% 病人有脊椎骨折，但是 48% 病人並無特殊症狀<sup>16</sup>。以西班牙為主的歐洲庫欣氏症候群登錄系統，包含 23 國共 481 位 CS 病人在 2011 年發表的兩年追蹤結果<sup>17</sup>，骨密度檢查結果發現 40% 的男性，20% 的女性有脊椎骨質疏鬆症，X 光檢查 52% 的男性，18% 的女性有脊椎骨折。

庫欣氏症候群與骨質疏鬆有高度相關性。目前在台灣地區對於庫欣氏症候群病人的骨質疏鬆嚴重程度及因此發生骨折的風險，至今日仍缺乏相關研究。找出可能的潛在原因是治療次發性骨質疏鬆症最重要的步驟，故本研究旨在探討某醫學中心庫欣氏症候群及骨質疏鬆症

兩者之間的相關性及可能風險因子，研究結果可作為庫欣氏症候群及骨質疏鬆症照護品質提昇的參考。

## 材料與方法

### 一、研究對象及方法

本研究採電子病歷回溯性調查，研究計劃經由醫學中心人體試驗委員會審核同意後執行 (編號：201801066B0)。以電子病歷搜尋國際疾病分類代碼 (ICD-9: 255.0，庫欣氏症候群) 列出某南部醫學中心從 2001 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日門診診斷含有庫欣氏症候群的所有個案共 4939 位，排除少於三次門診庫欣氏症候群診斷且無住院庫欣氏症候群診斷病人 1601 位，挑出有檢測骨密度 (中軸型雙能量 X 光吸收儀 (Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)) 病人共 588 位，排除掉未有完整血鈣、白蛋白檢驗資料者 232 位，進行分析個案總共 356 位；收案流程圖見圖一，個案的抽血檢驗以在骨密度檢查時間前最近的一筆抽血資料為準。依據 DXA 檢查結果，以白種人年輕女性 (20–29 歲) 為參考標準，當骨密度計算出的 T 值大於或等於 -1.0 時為骨密度正常 (normal)；當 T 值介於 -1.0 及 -2.5 之間為骨密度偏低 (osteopenia)；當 T 值等於或小於 -2.5 時則診斷為骨質疏鬆症 (osteoporosis)。

內源性庫欣氏症候群病人需停用類固醇後檢驗，本研究定義為 24 小時尿液游離皮質醇 (urine free cortisol) >3 倍正常值上限或隔夜 1mg dexamethasone 抑制測驗陽性 (皮質醇 >1.8μg/dL)。外源性 CS 病人定義為至少使用三個月以上的類固醇。

### 二、研究工具及資料處理與分析

本研究挑選參考文獻中最常列出和骨質疏鬆症的慢性病共 9 項，診斷疾病以有三次以上門診診斷或一次住院診斷有符合下列 ICD-9 診斷碼。高血壓 (401–405)、糖尿病 (250)、心衰竭 (398, 402, 428)、肝硬化 (571.2, 571.5)、慢性腎臟病 (585)、副甲狀腺亢進 (252)、甲狀腺亢進 (242.9)、性腺功能低下 (256, 257)、

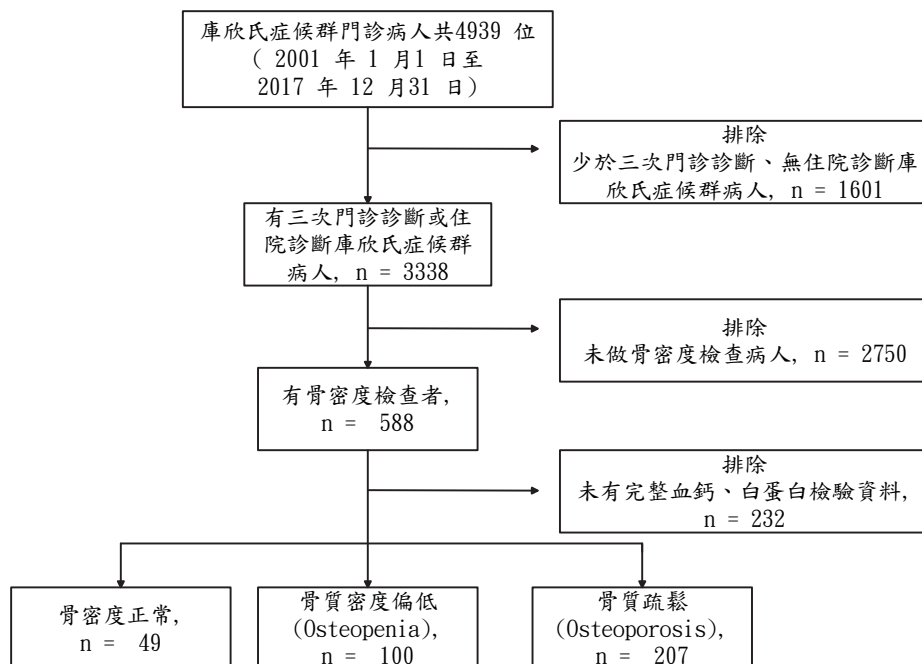
類風濕性關節炎(714)。末期腎臟疾病定義為病人門診或住院批價明細檔有紀錄三次以上血液或腹膜透析紀錄。骨折病史定義為住院診斷有(806.20–806.9, 810, 812–813, 820, 821, 823–825)，排除交通意外(E800–E848)。抽煙及喝酒紀錄以病患嗜好記錄檔在骨密度檢查前最近一筆紀錄為準，以現狀有抽煙、喝酒者定義為陽性。病人腦下垂體腫瘤影像學檢查以腦部或蝶鞍部核磁共振檢查有描述到腦下垂體腫瘤定義為有陽性發現。腎上腺腫瘤影像學檢查則以腹部電腦斷層、核磁共振檢查報告有描述到腎上腺腫瘤定義為有陽性發現。有接受腦下垂體手術，定義為病人的開刀房報告檔含有手術法代碼：83057A, 83057B；有接受腎上腺手術定義有手術法代碼：82009B, 82010B, 82011B, 82014B，手術名稱如表一；手術後檢體如果有腦下垂體或腎上腺也列入有進行手術統計。服用類固醇定義為門診回診有拿過三次或以上類固醇藥物，其藥物治療分類代碼(anatomical therapeutic chemical code, ATC code)：H02AA02, H02AB02, H02AB04, H02AB06, H02AB10；骨質疏鬆治療藥物定義為門診使用過三次或以上治療藥物，ATC code：M05BA02, M05BA03,

M05BA04, M05BA06, M05BA07, M05BA08, M05BB03, M05BX03, M05BX04，以上藥物名稱詳列於表一。統計軟體使用 SPSS 25.0 版進行資料分析，描述性統計以比例、百分比、平均數及標準差呈現。推論性統計之類別變項以百分比表示，並使用卡方檢定判定是否達統計學差異；連續變項，依骨密度檢查結果分三組以(analysis of variance, ANOVA)法檢定，合併骨密度正常及偏低為無骨質疏鬆組和骨質疏鬆組比較則使用 t-test 檢定。針對骨密度檢查結果是否發生骨質疏鬆症進行二元邏輯性迴歸分析校正可能的干擾因子，本研究設定  $p$  值  $<0.05$  為統計上具顯著差異。

## 結果

### 一、庫欣氏症候群病人基本資料

從 2001 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日收案的庫欣氏症候群病人，有執行骨密度檢查且有完整血鈣、白蛋白檢驗資料病人共 356 位，如表二，骨質疏鬆者有 207 位(佔 58.1%)，檢測骨密度時的平均年齡為  $72.2 \pm 11.9$  歲，性別以女性居多( $n=173$ ；佔 83.6%)。骨密度偏低者有 100 位(佔 28.1%)，平均年齡



圖一：庫欣氏症候群病人收案流程圖。

表一：庫欣氏症候群相關手術法代碼、藥物治療分類代碼

手術法代碼	手術名稱 (英文)		
83057A, 83057B	Transsphenoidal removal of pituitary adenoma		
82009B	Adrenalectomy, unilateral		
82010B	Adrenalectomy with retroperitoneal tumor dissection, unilateral		
82011B	Adrenalectomy with retroperitoneal tumor dissection, bilateral		
82014B	Laparoscopic adrenalectomy		
類固醇藥品治療分類代碼	藥品名稱 (英文)	骨鬆治療藥品 治療分類代碼	藥品名稱 (英文)
H02AA02	Fludrocortisone acetate	M05BA02	Clodronate
H02AB02	Dexamethasone	M05BA03	Pamidronate
H02AB04	Methylprednisolone	M05BA04	Alendronic acid
H02AB06	Prednisolone	M05BA06	Ibandronic acid
H02AB10	Cortisone acetate	M05BA07	Risedronate
		M05BA08	Zoledronic acid
		M05BB03	Alendronic acid and colecalciferol
		M05BX03	Strontium ranelate
		M05BX04	Denosumab

65.4 ± 10.8 歲，女性佔 69%。骨密度正常者有 49 位 (佔 13.8%)，平均年齡 61.3 ± 11.5 歲，女性佔 51%。表二的三組 CS 病人在病人年齡、性別、身高、體重、心衰竭、類風濕性關節炎、血鈣、矯正血鈣及低血鈣比例達統計上顯著差異。由於表二中骨密度正常及骨密度偏低這兩組病人在分組統計上差異不大，因此可以合併成一組：無骨質疏鬆組 (Non-osteoporosis, n=149)，與骨質疏鬆組 (n=207) 做骨質疏鬆相關因子分析。

表二中所示，相較於正常骨密度組，骨質疏鬆的 CS 病人年紀較大 (72.2 vs 61.3 歲,  $p = 0.001$ )，女性比例較多 (83.6 vs 51.0%,  $p = 0.001$ )，身高較矮 (153.0 vs 159.8 公分,  $p = 0.001$ )、體重較輕 (59.3 vs 74.3 公斤,  $p = 0.001$ )。在合併病症分析上，骨質疏鬆病人有較高比例的心衰竭 (24.6 vs 10.2%,  $p = 0.047$ ) 及類風濕性關節炎 (22.2 vs 8.2%,  $p = 0.044$ )。檢驗數據上，骨質疏鬆病人的血鈣較低 (8.6 vs 8.9 mg/dL,  $p = 0.036$ )，經白蛋白校正後的矯正鈣值較低 (9.0 vs 9.4 mg/dL,

$p = 0.002$ )；骨質疏鬆病人也有較高比例的低血鈣 (18.8 vs 6.1%,  $p = 0.001$ )。

## 二、庫欣氏症候群病人依照糖皮質素來源分類比較

表三列出內源性與外源性 CS 病人比較，內源性病人 (n=141) 佔總研究族群 (n=356) 的比例為 39.6%，部份內源性 CS 病人 (28 人) 因為類風濕性關節炎或腎上腺手術原因服用類固醇。在合併病症上，內源性 CS 有較高比例的高血壓、糖尿病、慢性腎臟病、副甲狀腺亢進及骨折病史，但是在骨質疏鬆及矯正血鈣兩者並無統計學上顯著差異。

## 三、庫欣氏症候群病人骨質疏鬆症之相關因子分析

在表四，列出 CS 病人發生骨質疏鬆症單變項及多變項邏輯迴歸分析結果，單變項  $p$  值 <0.20 皆列入校正因子，共線性 (Collinearity) 檢查的變異數膨脹因素 (Variance inflation factor,



表二：庫欣氏症候群病人基本資料比較 (N = 356)

變項	骨密度正常 (n = 49)	骨密度偏低 (Osteopenia, n = 100)	骨質疏鬆 (Osteoporosis, n = 207)	P 值
年齡 (歲, mean (SD))	61.3 (11.5)	65.4 (10.8)	72.2 (11.9) † ‡	<0.001**
性別				<0.001**
男 n (%)	24 (49.0%)	31 (31.0%)	34 (16.4%)	
女 n (%)	25 (51.0%)	69 (69.0%)	173 (83.6%) †	
身高 (公分, mean (SD))	159.8 (7.9)	156.9 (7.9)	153 (6.9) † ‡	<0.001**
體重 (公斤, mean (SD))	74.3 (14.5)	62.3 (11.4) †	59.3 (12.2) †	<0.001**
抽煙 (有, n%)	3 (6.1%)	8 (8.0%)	10 (4.8%)	0.479
喝酒 (有, n%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	3 (1.4%)	0.730
影像學檢查有腦下垂體腫瘤 (有, n%)	8 (16.3%)	17 (17.0%)	31 (15.0%)	0.894
影像學檢查有腎上腺腫瘤 (有, n%)	13 (26.5%)	30 (30.0%)	68 (32.9%)	0.661
接受腦下垂體手術 (有, n%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-
接受腎上腺手術 (有, n%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)	1 (0.5%)	0.238
高血壓 (有, n%)	38 (77.6%)	72 (72.0%)	165 (79.7%)	0.319
糖尿病 (有, n%)	32 (65.3%)	49 (49.0%)	122 (58.9%)	0.116
心衰竭 (有, n%)	5 (10.2%)	17 (17.0%)	51 (24.6%) †	0.047*
肝硬化 (有, n%)	3 (6.1%)	7 (7.0%)	25 (12.1%)	0.290
慢性腎臟病 (有, n%)	12 (24.5%)	20 (20.0%)	43 (20.8%)	0.809
末期腎臟疾病 (有, n%)	0 (0.0%)	4 (4.0%)	9 (4.3%)	0.401
副甲狀腺亢進 (有, n%)	3 (6.1%)	16 (16.0%)	26 (12.6%)	0.234
甲狀腺亢進 (有, n%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	1.0
性腺功能低下 (有, n%)	2 (4.1%)	7 (7.0%)	19 (9.2%)	0.521
類風濕性關節炎 (有, n%)	4 (8.2%)	15 (15.0%)	46 (22.2%) †	0.044*
服用類固醇 (有, n%)	28 (57.1%)	69 (69.0%)	147 (71.0%)	0.170
骨折病史 (有, n%)	10 (20.4%)	36 (36.0%)	79 (38.2%)	0.063
使用骨鬆治療藥物 (有, n%)	4 (8.2%)	10 (10.0%)	34 (16.4%)	0.152
Creatinine (mg/dL, mean (SD))	1.4 (1.6)	1.3 (1.5)	1.4 (1.5)	0.855
腎絲球過濾率 GFR (mean (SD))	70.6 (33.3)	73 (35.9)	70 (50.5)	0.862
ALT (mg/dL, mean (SD))	31.4 (28.5)	30.9 (31.5)	26.6 (24.9)	0.330
AST (mg/dL, mean (SD))	32.3 (16.1)	34.2 (37.2)	34.5 (40.1)	0.935
總膽紅素 (bilirubin) (mg/dL, mean (SD))	0.7 (0.4)	1.2 (2.6)	1.2 (2.2)	0.347
鈉 (meq/dL, mean (SD))	139.6 (4.9)	138.6 (5.8)	138.1 (6.9)	0.326
鉀 (meq/dL, mean (SD))	4.1 (0.6)	4.0 (0.5)	4.1 (0.8)	0.458
磷 (mg/dL, mean (SD))	3.9 (1.3)	3.6 (1.0)	3.6 (1.4)	0.398
血鈣 (mg/dL, mean (SD))	8.9 (0.7)	8.7 (0.8)	8.6 (0.9) †	0.036*
白蛋白 (Albumin) (g/dL, mean (SD))	3.6 (1.0)	3.6 (0.8)	3.5 (0.8)	0.786
矯正血鈣 # (mg/dL, mean (SD))	9.4 (0.8)	9.3 (0.8)	9.0 (1.0) † ‡	0.002*
低血鈣 & (有, n%)	3 (6.1%)	5 (5.0%)	39 (18.8%) †	<0.001**

\*：係指 p 值 <0.05 (統計上有顯著差異)；\*\*：係指 p 值 <0.001 (統計上有顯著差異)。

†：P 值 <0.05 vs. 骨密度正常以 Bonferroni 事後檢定比較；‡：P 值 <0.05 vs. 骨密度偏低以 Bonferroni 事後檢定比較。

#：矯正血鈣以公式：矯正血鈣 = 血鈣 (mg/dL) + {0.8 X [4- 白蛋白 (g/dL)]} 計算。

&：低血鈣定義為矯正血鈣值低於 7.9 mg/dL。

表三：庫欣氏症候群病人依照糖皮質素來源分類比較 (N = 356)

變項	內源性 (Endogenous, n = 141)	外源性 (Exogenous, n = 215)	P 值
年齡 (歲, mean (SD))	69.1 (12.3)	68.6 (12.3)	0.688
性別			0.348
男 n (%)	39 (27.7%)	50 (23.3%)	
女 n (%)	102 (72.3%)	165 (76.7%)	
身高 (公分, mean (SD))	155.5 (7.2)	154.7 (8.1)	0.355
體重 (公斤, mean (SD))	61.7 (12.8)	62.5 (13.6)	0.543
抽煙 (有, n%)	10 (7.1%)	11 (5.1%)	0.439
影像學檢查有腦下垂體腫瘤 (有, n%)	56 (39.7%)	0 (0.0%)	-
影像學檢查有腎上腺腫瘤 (有, n%)	111 (78.7%)	0 (0.0%)	-
接受腎上腺手術 (有, n%)	4 (2.8%)	0 (0.0%)	-
高血壓 (有, n%)	125 (88.7%)	150 (69.8%)	<0.001**
糖尿病 (有, n%)	100 (70.9%)	103 (47.9%)	<0.001**
心衰竭 (有, n%)	30 (21.3%)	43 (20.0%)	0.770
慢性腎臟病 (有, n%)	40 (28.4%)	35 (16.3%)	0.006*
末期腎臟疾病 (有, n%)	8 (5.7%)	5 (2.3%)	0.100
副甲狀腺亢進 (有, n%)	28 (19.9%)	17 (7.9%)	<0.001**
類風濕性關節炎 (有, n%)	28 (19.6%)	37 (17.2%)	0.569
服用類固醇 (有, n%)	29 (20.6%)	215 (100.0%)	<0.001**
骨折病史 (有, n%)	60 (42.6%)	65 (30.2%)	0.017*
骨質疏鬆 (有, n%)	84 (59.6%)	123 (57.2%)	0.658
使用骨鬆治療藥物 (有, n%)	25 (17.7%)	23 (10.7%)	0.057
Creatinine (mg/dL, mean (SD))	1.5 (1.3)	1.2 (1.1)	0.060
ALT(mg/dL, mean (SD))	29.9 (31.1)	27.5 (24.7)	0.422
鈉 (meq/dL, mean (SD))	138 (7.2)	138.7 (5.7)	0.372
鉀 (meq/dL, mean (SD))	4.1 (0.7)	4.0 (0.7)	0.164
磷 (mg/dL, mean (SD))	3.7 (1.5)	3.6 (1.1)	0.519
血鈣 (mg/dL, mean (SD))	8.5 (0.9)	8.8 (0.8)	0.008*
白蛋白 (Albumin) (g/dL, mean (SD))	3.5 (0.9)	3.6 (0.8)	0.300
矯正血鈣 # (mg/dL, mean (SD))	9.1 (1)	9.2 (0.9)	0.245
低血鈣 & (有, n%)	23 (16.3%)	24 (11.2%)	0.160

\*：係指 p 值 <0.05 (統計上有顯著差異)；\*\*：係指 p 值 <0.001 (統計上有顯著差異)。

#：矯正血鈣以公式：矯正血鈣 = 血鈣 (mg/dL) + {0.8 X [4- 白蛋白 (g/dL)]} 計算。

&：低血鈣定義為矯正血鈣值低於 7.9 mg/dL。

表四：骨質疏鬆之相關因子分析

變項	模式 1* <sup>1</sup>			模式 2* <sup>2</sup>			模式 3* <sup>3</sup>		
	勝算比	95% 信賴區間	P 值	勝算比	95% 信賴區間	P 值	勝算比	95% 信賴區間	P 值
年齡	1.06	1.04–1.08	<0.001**	1.06	1.03–1.08	<0.001**	1.06	1.03–1.08	<0.001**
性別	2.98	1.81–4.89	<0.001**	1.71	0.85–3.47	0.134	1.67	0.82–3.37	0.155
身高	0.92	0.89–0.94	<0.001**	0.95	0.90–0.99	0.015*	0.95	0.90–0.99	0.018*
體重	0.96	0.94–0.98	<0.001**	0.98	0.96–1	0.095	0.98	0.96–1.00	0.119
高血壓	1.39	0.85–2.29	0.192	1.06	0.59–1.92	0.840	1.07	0.59–1.93	0.824
心衰竭	1.89	1.09–3.28	0.024*	1.10	0.58–2.08	0.770	1.08	0.57–2.05	0.820
肝硬化	1.91	0.89–4.11	0.098	2.07	0.85–5.08	0.111	2.07	0.84–5.08	0.114
類風濕性關節炎	1.96	1.09–3.50	0.024*	1.27	0.65–2.46	0.488	1.29	0.66–2.5	0.456
骨折病史	1.38	0.88–2.16	0.156	0.94	0.55–1.61	0.834	0.96	0.57–1.64	0.894
使用骨鬆治療藥物	1.90	0.98–3.67	0.058	1.15	0.53–2.5	0.716	1.11	0.51–2.38	0.794
ALT	0.99	0.99–1.00	0.145	1.00	0.99–1.01	0.657	1.00	0.99–1.01	0.791
矯正血鈣	0.68	0.54–0.85	<0.001**	0.71	0.55–0.93	0.013*		–	
低血鈣	4.09	1.85–9.04	<0.001**		–		2.79	1.15–6.75	0.023*

\* 係指 p 值 <0.05 (統計上有顯著差異)；\*\* 係指 p 值 <0.001 (統計上有顯著差異)。

\*<sup>1</sup>. 模式 1：單變項邏輯迴歸分析。

\*<sup>2</sup>. 模式 2：多變項邏輯迴歸分析，校正：年齡、性別、身高、體重、高血壓、心衰竭、肝硬化、類風濕性關節炎、骨折病史、使用骨鬆治療藥物、ALT、矯正血鈣。

\*<sup>3</sup>. 模式 3：多變項邏輯迴歸分析，校正：年齡、性別、身高、體重、高血壓、心衰竭、肝硬化、類風濕性關節炎、骨折病史、使用骨鬆治療藥物、ALT、低血鈣。

VIF) 最大值僅 1.9，並未發現嚴重的共線性，經校正：年齡、性別、身高、體重、高血壓、心衰竭、肝硬化、類風濕性關節炎、骨折病史、使用骨鬆治療藥物、ALT 後，在模式 2，矯正血鈣明顯與骨質疏鬆症發生與否有相關 (勝算比：0.71, 95% 信賴區間：0.55–0.93)，在模式 3，低血鈣比例也明顯和骨質疏鬆症相關 (勝算比：2.79, 95% 信賴區間：1.15–6.75)。

## 討論

我們的研究發現庫欣氏症候群合併骨質疏鬆的病人族群具有較低的血鈣值，而且低血鈣的比例顯著較高，暗示著這些病人可能需要特別注重鈣質的補充，搭配足量的維生素 D 及適合骨質疏鬆藥物治療，也許有可能降低後續發生骨折失能的風險。

本研究庫欣氏症候群病人平均年齡為 68.8±12.3 歲，診斷骨質疏鬆症的病人平均年

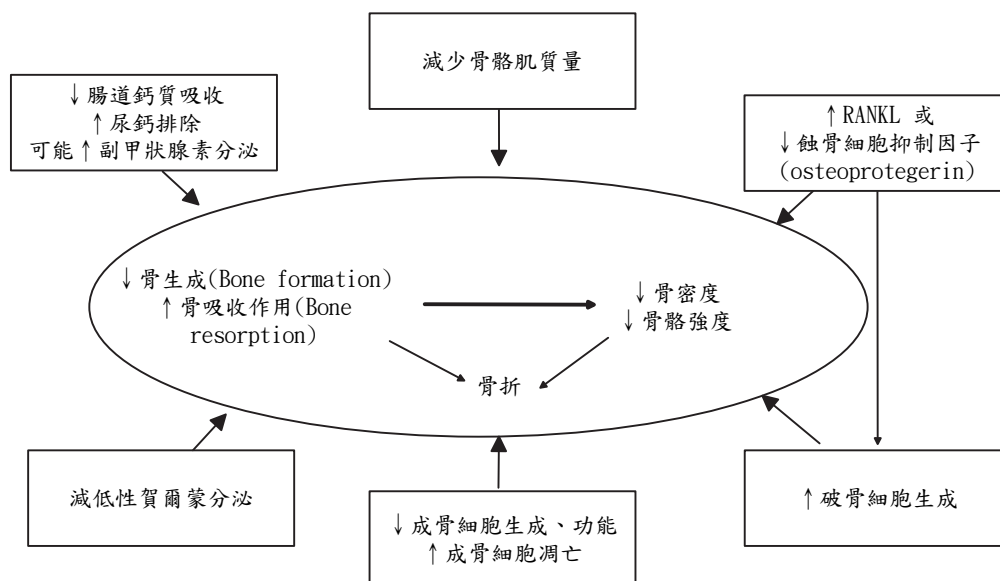
齡為 72.2 ± 11.9 歲，83.6% 為女性，有骨質疏鬆的病人佔整體病人比例高達 58.1%，明顯高於台灣地區 65–69 歲年齡組骨質疏鬆症盛行率 20.9% (男性：13.0%；女性：27.3%，註：無 CS 的正常人)<sup>18</sup>。患有骨質疏鬆症的 CS 病人 38.2% 有骨折病史，而骨密度檢查正常的 CS 病人也高達 20.4% 有骨折病史，整體庫欣氏症候群病人 35.1% 有骨折病史 (男性：30.3%；女性：36.7%)，高於台灣 65–70 歲人口脊椎體骨折率 (男性：8.4%；女性：14%，註：無 CS 的正常人)<sup>19</sup>。本研究也發現罹患骨質疏鬆症的 CS 病人身高明顯比無骨質疏鬆者較矮 (153.0 vs 157.8 公分, p=0.001)，多變數迴歸分析校正完干擾因子仍具有統計學上意義，如果現在身高低於年輕時身高 3 公分以上代表有骨質疏鬆及腰椎骨折的可能性<sup>12</sup>，因此平均 4.8 cm 的差距可能暗示這群病人也有較高比例的骨折病史，也跟本研究的數據相符合。從以上數據可以驗

證庫欣氏症候群的確與骨質疏鬆症具有高度的相關性。考慮常見造成次發性骨質疏鬆的相關因子，本研究在單變項分析發現 CS 病人的骨質疏鬆症和心衰竭、類風濕性關節炎在統計學上有顯著意義的關聯性，但在多變項迴歸分析校正完病人年齡、性別、低血鈣等因子後並不具統計學上的顯著意義。

糖皮質素過高造成骨質疏鬆的機轉如圖二所示<sup>8, 11, 20-23</sup>，糖皮質素會影響維生素 D 代謝，減少腸胃道鈣質的吸收，增加尿鈣的排出<sup>8</sup>，因此病人的血鈣濃度降低，可能會刺激副甲狀腺亢進，但是目前的研究證據發現大部分的庫欣氏症候群病人的副甲狀腺素數值落在正常範圍<sup>22</sup>。本研究庫欣氏症候群病人合併骨質疏鬆發生低血鈣的比例顯著較高，可能也與這些病人的維生素 D 不足有關，12 位自費檢查 Vitamin D (25-OH), Total，其中有 8 位 (83%) 低於 30 ng/mL。本研究病人檢驗副甲狀腺素的比例較低，因此無法做完整的統計分析，但是副甲狀腺亢進診斷的比例在有 / 無骨質疏鬆的 CS 病人並無統計學上差異。糖皮質素會增加骨質再吸收 (bone resorption)、減少骨質形成 (bone formation)，藉由增加成骨細胞 (osteoblast) 表現 RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)，促進破骨細胞 (osteoclast) 活化

進而增加骨質再吸收；糖皮質素會抑制成骨細胞的分化、增生及正常功能運作，而減少骨質形成<sup>21</sup>。在細胞學上的研究，糖皮質素也會增加成骨細胞及骨細胞 (osteocyte) 的細胞凋亡而減少細胞數目<sup>20, 23</sup>。糖皮質素也會抑制性腺賀爾蒙的分泌，例如：接受類固醇治療的男性會降低雄性賀爾蒙<sup>11</sup>；糖皮質素也會減少促性腺素的分泌，進而降低腎上腺的雄性素製造 (更年期後婦女的女性賀爾蒙來源之一)，因此過量的糖皮質素會破壞性腺賀爾蒙對骨質疏鬆的保護效果，而造成 CS 病人的骨質疏鬆症。

要預防及治療類固醇引起的骨質疏鬆，美國風濕學院 2017 年指引<sup>3</sup> 及韓國 2018 年治療指引<sup>10</sup> 皆建議必須補充足夠的鈣質 (1,000–1,200 毫克) 及維生素 D (800 IU)，並維持維生素 D 體內濃度  $\geq 20$  ng/mL (即  $\geq 50$  nmol/L, Vitamin D (25-OH), Total)。台灣 2017 年成人骨質疏鬆症防治共識及指引<sup>12</sup> 建議骨質疏鬆症病患每日至少攝取 1000 毫克鈣及 800 IU 維生素 D，在飲食無法攝取足夠的鈣及維生素 D 下，可以考慮額外補充鈣質及維生素 D。最近一篇在更年期婦女的統合分析研究<sup>24</sup> 顯示鈣質補充 (不管有無添加維生素 D 下)，並不會增加心血管疾病風險及死亡率。但是太高劑量的鈣質及維生素 D 可能增加腸胃道的副作用及腎結石風險<sup>25</sup>。至於是



圖二：糖皮質素過高引發骨質疏鬆機轉<sup>8, 11, 20-23</sup>。



否需要骨鬆藥物的治療，台灣指引<sup>12</sup>建議以骨折風險評估工具 (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) 計算未來 10 年骨鬆骨折的風險值，超過該年齡層的介入閾值則建議藥物治療。治療藥物的選擇，美國風濕學院<sup>3</sup>及韓國指引<sup>10</sup>皆建議第一線治療藥物為口服雙磷酸鹽類藥物；第二線：Teriparatide；第三線：Denosumab。口服雙磷酸鹽類藥物包含：Alendronate, Risedronate 及 Ibandronate 都取得美國食品藥物管理局治療類固醇骨鬆許可證，並且具有降低脊椎體骨折風險的治療證據<sup>26</sup>。Teriparatide 為人類基因重組副甲狀腺素，每天間歇性使用可增進造骨細胞活化、促進骨生成<sup>27, 28</sup>。Teriparatide 相較於雙磷酸鹽類藥物，有較佳的類固醇骨鬆治療效果，兩個雙盲隨機對照研究在追蹤 18 個月<sup>29</sup>及 36 個月<sup>30</sup>的治療結果，Teriparatide 可明顯增加腰椎及髖骨的骨密度，並可減少脊椎骨骨折率。Denosumab (Prolia) 是一種合成的人類單株抗體，作用在 RANKL，抑制其刺激破骨細胞的作用，減少蝕骨作用進而提升骨密度。

庫欣氏症候群的治療目標<sup>31</sup>包含：(1) 降低血清皮質醇到正常值；(2) 控制腫瘤大小；(3) 治療合併症；(4) 改善預後；(5) 維持腦下垂體正常功能。骨質疏鬆症是庫欣氏症候群病人常見的合併症，後續影響到病人發生骨折、喪失生活自理能力，內源性 CS 病人在開刀後一般需要 4-5 年才能恢復正常骨密度<sup>32, 33</sup>，但是成年患者術後 5-10 年復發率可達 15-66%<sup>33</sup>，因此內分泌學會 (Endocrine society) 指引<sup>33</sup>建議 CS 病人術後仍需要做骨折風險的評估：脊椎、髖關節的骨密度檢查，適當的鈣質及維生素 D 補充。

本研究的研究對象僅侷限於某一南部醫學中心，收案的庫欣氏症候群病人數相對不足，有些檢驗項目 (如：副甲狀素) 並非所有病患皆有檢驗數據會影響到統計分析的完整性，是本研究之限制。未來希望可擴大庫欣氏症候群的收案數量，以提昇研究結果推論之準確性。

## 結論

庫欣氏症候群與骨質疏鬆症兩者間有高度的關聯性。我們的研究發現庫欣氏症候群病人

合併骨質疏鬆發生低血鈣的比例顯著增加，因此這些病人需要注重鈣質的補充，並配合適當的骨質疏鬆藥物治療，降低後續發生骨折失能的風險。

## 誌謝

感謝高雄長庚紀念醫院生物統計中心研究助理：林峻勝、簡欣怡、林芷芸等提供之統計諮詢服務及研究收案所有病人，使本研究得以順利完成。本研究承蒙高雄長庚醫院研究計畫 [案號：CFRPG8H111] 支持完成。

## 贊助 (financial disclosure)

本研究並無涉及任何營利組織之財務贊助。

## 利益衝突 (conflict of interest)

本研究及作者群並無涉及任何利益衝突關係。

## 參考文獻

1. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281-93.
2. Liou TC, Lam HC, Ho LT. Cushing's syndrome: analysis of 188 cases. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 88: 886-93.
3. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1095-110.
4. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Monitoring of patients on long-term glucocorticoid therapy: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e647.
5. Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16: 2168-74.
6. Angeli A, Guglielmi G, D'Avolio A, et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39: 253-9.
7. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis - 2016. *Endocr Pract* 2016; 22: 1-42.
8. Toth M, Grossman A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 1-11.

9. Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 2547-56.
10. Park SY, Gong HS, Kim KM, et al. Korean Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J Bone Metab* 2018; 25: 195-211.
11. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-9.
12. 中華民國骨質疏鬆症學會。2017年台灣成人骨質疏鬆症防治之共識及指引。2017。
13. Su DH, Chang YC, Chang TC, Chang CC, Tsai KS, Huang TS. Characteristics of Cushing's syndrome in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 292-8.
14. Tung SC, Wang PW, Liu RT, et al. Clinical Characteristics of Endogenous Cushing's Syndrome at a Medical Center in Southern Taiwan. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 685375.
15. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JO, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 51-6.
16. Tauchmanova L, Pivonello R, Di Somma C, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1779-84.
17. Valassi E, Santos A, Yaneva M, et al. The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 383-92.
18. 行政院衛生福利部國民健康署。2013-2014年國民營養健康狀況變遷調查。2015。
19. Tsai K, Twu S, Chieng P, Yang R, Lee T. Prevalence of vertebral fractures in chinese men and women in urban Taiwanese communities. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 249-53.
20. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145: 1835-41.
21. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319-28.
22. Camozzi V, Sanguin F, Albigier N, et al. Persistent increase of osteoprotegerin levels after cortisol normalization in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 85-90.
23. Rochefort GY, Pallu S, Benhamou CL. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1457-69.
24. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, et al. The effects of calcium supplementation on verified coronary heart disease hospitalization and death in postmenopausal women: a collaborative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 165-75.
25. Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 954-61.
26. Adami G, Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2019 concise clinical review. *Osteoporos Int* 2019; 30: 1145-56.
27. Raterman HG, Bultink IEM, Lems WF. Current Treatments and New Developments in the Management of Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *Drugs* 2019; 79: 1065-87.
28. Vidal M, Thibodaux RJ, Neira LFV, Messina OD. Osteoporosis: a clinical and pharmacological update. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 385-95.
29. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028-39.
30. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-55.
31. 張天鈞。庫欣氏病之診治：台灣專家共識。內科學誌 2016; 27: 295-308.
32. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 109-18.
33. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807-31.

# A Retrospective Study of Association of Osteoporosis and Hypocalcemia in Patients with Cushing's Syndrome

Yung-Nien Chen, Chia-Jen Tsai, Jung-Fu Chen, and Shih-Chen Tung

*Division of Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine,  
Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine,  
Kaohsiung, Taiwan*

Cushing's syndrome (CS) has a close relationship with osteoporosis. Glucocorticoid (GC) excess inhibits bone formation and calcium absorption from the gut. As a result, patients with CS had fivefold more fractures than normal people and up to 70% of CS patients with vertebral fractures were reported. Bone fractures lead to back pain, kyphosis, and significant height loss. This study is a retrospective analysis of CS patients with bone-density examination from January 1, 2001 to December 31, 2017. A total of 356 CS patients were enrolled. Old age and lower height associated with the diagnosis of osteoporosis in our study. After adjustment for age, sex and other confounders, the odds ratio of hypocalcemia for osteoporosis was of 2.79 (95% CI: 1.15–6.75). From our study, CS patients with osteoporosis have a significantly higher percentage of hypocalcemia (18.8% vs 5.4%,  $p < 0.001$ ), which suggests adequate calcium supplementation should be maintained for those patients. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 333-343)