

## 第壹章、 前言

### 第一節、 研究動機

預防醫學及公共衛生的進步使得高?化社會已是世界各國的趨勢，但伴隨而來的問題卻是骨質疏鬆症及骨質疏鬆症引發骨折導致失能的機會增加。相對的醫療花費的龐大支出及經濟的損失也成為財政上的一大負荷。骨質疏鬆症及其引起的骨折已是世界性的重要流行病及公共衛生課題。尤其是亞洲人及高加索人被認為是罹患骨質疏鬆症之高危險族群<sup>(1)</sup>。臺灣是屬於東南亞的一個亞熱帶國家，由於工業化及經濟的成長，公共衛生和醫療的進步，大於 65 歲以上的老人人口已佔人口總數的 8.6% (根據民國八十九年臺閩地區戶口普查)，其後果是發生各部位之骨折增加，而其中尤以脊柱體及髖部骨折最為嚴重。近十年來台灣流行病統計調查結果發現：65 歲以上之台灣城市婦女，19% 已有一個以上之脊柱體壓迫性骨折；男性則為 12%<sup>(2)</sup>。依全民健保資料，民國 85 至 89 年之間，年齡調整後每十萬人口之髖骨骨折發生率，在 65 歲以上男性為 225 人 (95% CI, 188-263)，女性為 505 人 (95% CI, 423-585)<sup>(3)</sup>。若依目前台灣婦女平均壽命為 78.3 歲而言，大約三分之一的台灣婦女在一生中會發生一次脊柱體、髖部或腕部之骨折；男性也約有五分之一的風險，若校正因年齡分佈之差別，這樣的流行率，已與美國白人相當，都屬於高流行率地區。而依健保紀錄，發生髖部骨折的老人，一年內之死亡率約為 15%。死因則以長期臥床引發之心肺功能衰退及感染為主。除了急性期平均醫療費用，每例約為 10 萬台幣以上之外，其後亦將耗用極大之家族人力及社會資源。1988 年美國在治療骨質疏鬆症及骨質疏鬆症引發骨折的費用為每年 5.2 億美金<sup>(4)</sup>，1992 年英國每年花費在治療骨鬆症的費用達到 6 億 1 仟 5 佰萬英磅<sup>(5)</sup>，預估到了 2050 年全世界罹患髖骨骨折的患者將達

到 630 萬人，而醫療花費將達到 144 億美金，且幾乎一半髌骨骨折的患者將在亞洲國家發生，其增加的原因不外乎是老人人口的增加和自動交通工具使用頻繁致使體能活動量減少<sup>(6)</sup>。質疏鬆症引發髌部骨折的患者約 10% 到 20% 在 1 年內死亡，而生存之患者也有 2/3 處於失能之狀態而須人照顧<sup>(7)</sup>。可見骨質疏鬆症及其引發骨折所導致之併發症已成為現今及未來公共衛生之重要課題。

1991 年 Slemenda 等人<sup>(8)</sup>的研究，發現基因對骨質密度的影響力可高達 75-80%。1994 年 Morrison 等人<sup>(9)</sup>的研究，發現具有 bb 基因型的人在調整年齡和環境因素的影響後，比 BB 基因型的人有高出 15% 的骨質密度。1996 年在 Cooper 等人<sup>(10)</sup>的大量資料分析中，發現不同種族的 VDR 基因型(BB,Bb,bb) 所佔的比例也不一樣。國內原住民的 VDR 基因型比例是否和非原住民 VDR 基因型比例有差異，及 VDR 基因型和骨質疏鬆症的相關性等問題仍須進一步的研究及分析。

## 第二節、研究目的

- 一．瞭解和平鄉成人健檢骨質狀況。
- 二．原住民與非原住民成人骨質狀況之比較。
- 三．探討個人生活習慣，如運動和飲食習慣與成人骨質之相關。
- 四．探討成年婦女骨質與生產狀況之相關。
- 五．原住民與非原住民維生素 D 受器基因之對偶基因頻率與基因型分佈之比較。
- 六．維生素 D 受器基因與成人骨質疏鬆症的關係。

## 第貳章、文獻探討

### 第一節、骨質疏鬆 (Osteoporosis)

#### 一、骨骼細胞之介紹：

骨骼的生長及塑形主要靠兩種細胞：造骨細胞(osteoblast)及破骨細胞(osteoclast)。造骨細胞之來源為骨髓中之基質細胞前體(stromal cell precursors)，它們的特點為：(1)分泌鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)，泌鈣素(Osteocalcin)，大量第一型膠原蛋白(type I collagen)，及其他間質蛋白如骨連接素(osteonectin)和(osteopontin)。(2)合成間質(matrix)。(3)受多種激素，生長因子及氟影響。一般來說，它受副甲狀腺激素，前列腺素 E2，三碘甲狀腺原氨酸(tri-iodothyrosine)，四碘甲狀腺原氨酸(tetraiodothyrosine)，轉化生長因子- (transforming growth factor- )，活性維生素 D<sub>3</sub>(1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) 刺激，而受類固醇(corticosteroids)抑制。但副甲狀腺激素如以週期性之給與則對造骨細胞產生刺激作用，反之如以連續性之方式給與則反而對造骨細胞產生抑制作用。雖然造骨細胞含有性激素之接受器，且一些體外實驗發現性類脂醇可以刺激造骨細胞產生轉化生長因子- 及 膠原蛋白，但其在人體之真正效應目前尚未完全明瞭。此外 造骨細胞本身尚能合成 並分泌一些生長因子，包括 血小板衍生因子(platelet-derived growth factor)，胰島素樣生長因子(insulin-like growth factors)，轉化生長因子- 及內皮素-1(endothelin-1)等，它們可能對 造骨細胞本身產生自體作用(autocrine effect)。(4)造骨細胞之細胞形態隨著造骨過程之進展而改變，例如 其前身(pre-osteoblasts)之核較大較圓 高約 7mm，當造骨進行後，其核會愈來愈平，到最後呈 1 厘米之高度而失去活性。造骨細胞也參與骨質之『礦化』過

程，它分泌之鹼性磷酸酶可與  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  相互使鈣離子與磷酸根離子形成非晶形的磷酸鈣及其後之羥基磷灰石 (hydroxyapatite  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ )。此外它分泌之間質蛋白(90%以上為 type I collagen 及其它 non-collagenous protein 如 osteonectin, osteopontin 等)對骨礦化過程也扮有重要角色。

破骨細胞之來源為骨髓內之單核細胞，經過活性維生素 D3 及一些細胞介質 (cytokines) 如白細胞間素-1 (interleukin-1)，白細胞間素-6 (interleukin-6)，轉化生長因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ )，腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor) 等之刺激分化成破骨細胞之前身，再互召集及融合而成，因此它是一種含有多核之巨大細胞，正常時大小直徑約 20 $\mu\text{m}$  至 50 $\mu\text{m}$ ，含 1 至 5 個核，在活性加強時(如在副甲狀腺素刺激下)可擁有 20 以上之核。當進行溶蝕作用時會形成一不規則之邊緣，內含氫離子幫浦，把氫離子打出細胞外，使外在環境處於酸性狀態下，以利其所釋放之酵素(酸性磷酸酶 acid phosphatase, 蛋白酶 proteases 及其它溶胞體 lysosomal 酵素)對骨骼進行侵蝕之再吸收作用。成熟之造骨細胞受白細胞間素-1, 白細胞間素-6, 轉化生長因子- $\beta$ , 腫瘤壞死因子, 淋巴細胞毒素 (lymphotoxin), 及副甲狀腺激素之刺激，因此在一些會分泌以上物質之良性或惡性疾病中，會因骨溶蝕作用之增強而使骨質大量流失，產生骨質疏鬆症，嚴重者亦因鈣離子大量從骨質中釋放出來而引致高血鈣之產生。至於抑制造骨細胞之物質包括：抑鈣激素 (calcitonin)：不止直接抑制成熟破骨細胞之活性，亦能抑制其前趨細胞 (precursors) 之融合。內皮素 (endothelin-1)：內皮素能抑制破骨細胞之活性及其活動力。雌激素 (estrogen)：破骨細胞之核內含有雌二醇 (Estradiol) 之接受器，可能對破骨細胞之再互召集及融合產生抑制

作用。此外，它亦可作用在造骨細胞上使其釋出轉化生長因子- (transforming growth factor- )。TGF- 可抑制破骨細胞整個分化過程。同時 TGF- 亦對造骨細胞產生刺激作用，因此雌二醇對骨質之正負平衡產生極其重要之影響。這也是為什麼女性在正常或異常停經狀況下，因缺乏雌二醇而使骨質大量流失因而較易出現骨質疏鬆症之原因。

## 二、骨骼的構造：

骨頭的外層和內層並不相同。外層叫做皮質骨(cortical bone)，質地細密。內層叫做海綿骨 ( trabecular bone )，看起來像海綿，有血液浸潤。骨頭的主要成份為鈣及磷兩種礦物質。骨骼的成長有塑形 (modeling)及骨骼再造(remodeling)之作用。在骨骼生長過程中，為了增加骨質，骨徑及維持骨骼之外形，造骨細胞或破骨細胞各自在骨骼之不同面分別合成或移去骨質，這種塑形可以發生在骨膜，內皮層骨及海綿骨上。一般來說，當骨骼受到某種機械性壓力時，如果壓力強度達到某一閾值【大於或等於引起骨折壓力 (約 16000psi)之 1/12 者】或以上時，則塑形過程會被激化，使骨骼變得更強硬，因此在骨骼未成熟時，有效的運動可以增加『骨本』，但是當骨骼已成熟後，運動只能防止骨質之流失，對骨質之增加，不如年青時明顯。重塑形之過程：骨骼之溶蝕過程可能起始骨骼中之微小骨折處(microfractures)或覆蓋在骨表面上之 lining cells 釋放出一些生長因子，引起破骨細胞之召集前來，並互相融合而成多核之成熟破骨細胞，此時期稱為活化期，此時 lining cells 須先行撤退消失（其機轉不明），使破骨細胞能直接與骨質 (matrix)接觸。破骨細胞利用其細胞膜表面上之接合素(integrins) 與骨質接合，在二端接合之間破骨細胞之細胞膜摺疊而形成不規則邊緣之部份被隔離並開始對骨質產生溶蝕作用，包括經 proton pump 製造一個

酸性環境讓其所釋出之酵素如 acid phosphatase, collagenase, 其他 lysosomal enzymes 及 proteases 等, 對骨質及 organic matrix 作消化作用, 稱為 resorption phase, 此過程持續約一至二星期。隨著骨溶蝕之深度出現三種不同形態之細胞, 在 resorption 之早期及較上層位置主要出現的是含有多核之破骨細胞, 此時之溶骨作用最強, 在較深層之地方, 則破骨細胞消失, 而代之以較小之單核細胞, 這些細胞之來源及功能目前仍不甚明瞭, 但此時之骨溶蝕作用仍在進行, 只是速率較慢, 在最低層之地方 resorption 停止, 此處之細胞則被 pre-osteoblasts 所取代, 並開始作 bone formation 此時期稱為 reversal phase。Bone formation: 在 resorption 之後緊接著骨形成之過程, 稱為 coupling process, 其機轉至今未明, 可能與 TGF- $\beta$  或 TGF- $\beta$  有關 (二者為 osteoblast 所分泌, 並且存在 matrix 內, 一旦 bone resorption 後, 它們釋出並刺激造骨細胞之分化及集合) Mundy 等人即提出與 TGF- $\beta$  模式, 當然其它因子可能也經相似模式而誘發 coupling 之發生。簡言之, 即存在骨質中之 TGF- $\beta$ , 因與其結合蛋白結合, 因此當破骨細胞對骨質產生溶蝕作用時, 並不會被破壞。一旦當其釋放於骨質之外時, 由於周圍環境之 pH 改變(升高了), 對 TGF- $\beta$  與其結合蛋白分離, 使自由狀態之 TGF- $\beta$  釋出一方面抑制了破骨細胞之作用, 另一方面刺激破骨細胞之召集, 因而 bone formation 接著發生。造骨細胞製造出 new bone matrix (osteoid), 經過 25~35 天後, 發生骨礦化作用而形成新骨, 此時造骨細胞之核變為扁平而形成覆蓋於骨表面之 lining cells (resting phase), 也有一部份造骨細胞陷在 bone matrix 中成為 osteocyte, 隨著新骨質之形成及礦化, 造骨細胞之細胞形態也逐漸改變。由於老化之關係, 造骨細胞之數目及活性較低, 故骨質會因老化而減少。此外, 機械性之刺激 (mechanical stimulation) 也是誘發

coupling process 之一個重要因素。因此臥床或無負重狀態會導致骨質之減少。當然如果 trabeculae 與 trabeculae 之間之 connections 消失了，也會使失聯的 trabeculae 骨質流失，原因在於負重力無法有效的達到已斷裂之 trabeculae 處。整個 remodeling 過程在 cortical bone 約為 90 天，在 trabeculae bone 約為 150 天。而這些與 remodeling 有關之細胞，【包括 破骨細胞，reversal cells，及造骨細胞組合成一個 bone remodeling unit 或 basic multicellular unit(BMU)】。據研究顯示，與骨髓 (marrow) 部位接觸之骨骼 (例如 trabeculae 及 endocortical surfaces) 其 remodeling 的結果往往為『骨質負平衡』，每年骨質之損失在成年人約為 0.75%，因此隨著年齡之增加，骨質腔愈寬而骨質愈少。如果因骨折而臥床的話 (Disuse)，trabeculae 骨質之流失極快，病人可以在二個月內流失 40% 之骨質 (約較正常時高出 250 倍)，因此在 trabeculae 含量較高之地方 (如 spines, distal radius, femoral neck) 較易發生骨質疏鬆症及骨折<sup>(11)</sup>。

### 三、骨質疏鬆的簡介

根據 1990 年一致發展會議 (Consensus Development Conference) 上提出“骨質疏鬆症是一種因骨質流失引起骨密度降低，骨小樑結構失序及強度變差導致骨折發生率增加的疾病”<sup>(12)</sup>。所以骨質疏鬆症的含義：骨內孔隙變大變多，骨小樑量變小，骨皮質變薄，骨密度變小，單位體積骨骼所含的礦物質質量減少。骨骼為何如此重要？因為它提供人體支持及保護的功能而且也是人體製造血液的中心，人體內有百分之九十九的鈣質儲存於骨骼。三十五歲以後，人體開始老化；由於骨骼再造過程中，鈣從骨骼移出比積存的量還多，所以骨質就開始減少了，尤其以海綿骨 (trabecular bone) 的骨質流失更為明顯。骨質疏鬆症是如何發生的？正常骨骼的代謝過程稱為“骨骼再造” (bone remodeling)，就

是噬骨細胞溶解骨頭與生骨細胞填補骨頭的這兩個過程不斷地周而復始地進行，以維持一平衡狀態。35 歲以上，骨溶解速度逐漸超過骨合成速度，而且隨著年齡的增加骨骼的質與量漸減，於是流失過速就形成了骨質疏鬆症。對於骨質疏鬆症的定義也曾有爭論提出。如有些學者只信賴骨質密度的測量，但有些學者則把骨質疏鬆症局限在有曾經因微力創傷引起骨折的人<sup>(13,14)</sup>。如果把骨質疏鬆症局限在曾經有骨折之病人又會產生一種難以理解的如下情況；在一個具有骨質密度低的人若沒有骨折則據此定義我們可診斷其未患有骨質疏鬆症，但隔天此人因微小創傷造成骨折則又可診斷其為罹患骨質疏鬆症。骨折危險性是一種持續的狀態，想用使用一種定義企圖把骨質疏鬆症斷然分成“有或無”就會陷入上述情況之窘境。舉例來說，具有多節脊椎骨骨折的人比只有一節椎骨骨折的人具有較高的未來骨折機會<sup>(15,16,17)</sup>。使用骨質密度雖不能完全反應出骨小樑之排列結構及彈性，但骨質密度低的人比高者有較高的骨折發生率，而且使用骨質密度來定義骨質疏鬆症有以下之優點：(1) 骨質密度的測量是非侵襲性的檢查，(2) 骨質密度可大部分反應出骨質之程度。(3) 治療的目的主要在增加骨質密度，而骨質密度是否有增加也可用來評估治療藥物是否有效<sup>(18)</sup>。

骨質疏鬆症可分為兩型：第一型與停經有關，女性於停經前每年約流失 0.5 至 1% 左右。一般女性在 50 歲左右開始進入更年期，卵巢功能減弱無法製造足夠的女性荷爾蒙，進而對骨頭的動態平衡調節能力降低，造骨及破骨的代謝率無法維持在低於百分之一的低損耗速率，所以女性自更年期開始骨質流失的速率就大幅的增快，估計一年可高達百分之三至百分之五。而更年期骨質疏鬆症引起之骨折好發於人體中以海綿骨 (trabecular bone) 為主要構成之部位，其中最主要就是脊椎部位，所以容易造成胸腰椎部位之壓迫性骨折；另外就是四肢骨的終端部位，容易造

成手腕部的骨折。老年型骨質疏鬆症的發生是因為年齡老化後所引起的，特別是 70 歲以後，由於腸胃道對鈣的吸收減緩，造成體內無法繼續維持鈣離子的平衡，因而導致骨頭的耗損率增加以補足血液循環中鈣離子的不足，導致骨質的流失。此種類型之骨質疏鬆症無論男女性都會發生，每年約流失 1% 的骨質；一般於 30 歲後，海綿骨每年減少 0.6 至 1.2%，皮質骨每年減少 0.3 至 0.5%。當骨質密度小於  $1.08 \text{ g/cm}^2$  時便達到易發生骨折的臨界值，故 30 歲以前所貯存的骨本多少，便反映了老年會否出現骨質疏鬆症的風險。老年型骨質疏鬆症導致之骨折好發於海綿骨、皮質骨比例適中之髖關節部位。此種骨折雖男女性皆會發生，但女性產生骨折的機會卻比男性高了二至三倍，所以女性還是屬於老年型骨質疏鬆症的高危險群。

#### 四、骨質疏鬆症的原因及危險因子

骨質疏鬆症發生的原因可分為兩種類型，第一型為婦女停經引起，好發於 51 至 75 歲之女性，男女比率為 1 比 6，主要影響之部位為脊椎骨，骨質流失處主要在海綿骨<sup>(19)</sup>。第二型主要原因是老化，以 70 歲以上者為主要群體，男女發生比例為 1 比 2，主要影響部位為大腿髖骨，骨質流失處主要在海綿骨與皮質骨<sup>(20)</sup>。在某狀？下發生骨質疏鬆症的機率較高，稱為骨質疏鬆症的危險因子。危險因子中有些是無法改變的，例如基因上的因素；有些則是後天環境造成的可避免或改變的因素。後天環境上的因素包括抽煙、酗酒、不運動、瘦小、低鈣飲食及極少量的陽光曝露，月經上的因素如早停經（45 歲以前），女性停經後雌激素下降，骨質流失加速，易發生骨質疏鬆症。

酒精對骨質的影響已有多篇研究提到。1998 年黃永彥等人<sup>(21)</sup>提到單次大量飲酒或連續多日的飲酒，不但會傷害胃腸黏膜及阻礙腸道對鈣的吸收，更因酒精具有利尿作用，容易將鈣排泄掉；事實上酒精直接影響

骨質代謝的可能機轉繁多，比較重要的是影響肝臟中細胞色素 P450 的活化因而加速維生素 D 的分解使其血中濃度下降<sup>(22)</sup>；直接抑制成骨細胞 (osteoblast) 的功能導致血中 osteocalcin 濃度下降<sup>(22,23)</sup>及骨細胞合成降低<sup>(24)</sup>，不過這些影響似乎是可逆性的變化。此外飲酒造成週邊神經系統功能破壞使病患容易跌倒，更增加骨折的機會。但有些學者質疑究竟是飲酒本身還是飲酒病患的不良習慣(如抽菸、喝咖啡、少運動等)及相關疾病(如肝功能、腸胃功能異常，營養不良等)所導致。Holbrook 等人<sup>(25)</sup>分析 445 位 45 歲以上的白人，經排除相關因素(年齡、體重、抽菸、喝咖啡、日常活動量、飲食狀況、女性荷爾蒙等)後，發現男性每週飲酒大於 181 公克(女性為 120 公克)或每日大於 41 公克(女性為 29 公克)酒精量時其骨質密度則顯著高於未飲酒者(男性為股骨，女性為橈骨及腰椎骨)。Fraginham 研究也指出在 1,164 位 68 至 96 歲之男女性中，經排除相關因素後，隨著每週飲酒量的增加，女性的橈骨、股骨及腰椎骨質密度也隨之升高(女性每週飲酒為 210 公克以上者其骨質密度顯著高於每週飲酒小於 30 公克者)，但在男性並無顯著影響<sup>(23)</sup>。May 等人分析在 Cambridge 地區 65 至 75 歲之男性，發現有飲酒習慣者較非飲酒之股骨大轉子密為高，但腰椎骨則無差別<sup>(26)</sup>。

女性之骨質疏鬆症發生率為男性的 4 倍。年齡也是造成骨質疏鬆症的一個重要因素，骨密度隨年齡增加而下降，年齡愈大罹患骨質疏鬆症的機率愈大。50 至 59 歲白人婦女 4% 有骨質疏鬆症，80 至 89 歲間的婦女則增加至 48%。種族也是影響骨質疏鬆症的危險因子之一，黑人發生骨質疏鬆症與髖部骨折的機率較白人低，50 歲的白人婦女終生發生髖骨骨折的機率為 14%，白人男性為 5%；而相同年齡的黑人女性與男性發生髖骨骨折的機率為 6% 與 3%<sup>(27)</sup>。亞裔也是骨質疏鬆症發生率較高的族群，目前已經和白種人的骨質疏鬆症發生率相當。雌激素和睪丸酯酮對

男性的骨質維持上也佔有重要地位。很多藥物或疾病也會造成骨質疏鬆症，稱為續發性之骨質疏鬆症。藥物的影響如類固醇、抗癲癇、抗凝固及荷爾蒙類藥物的使用，內分泌疾病如原發副甲狀腺機能亢進症、甲狀腺毒症、庫興氏徵侯簇( Cushing’s syndrome)、阿狄孫氏病(Addison’s disease), 血液上的毛病如多發性骨髓瘤、淋巴瘤、惡性貧血症，類風濕疾病如類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎，腸胃道疾患如吸收不良徵侯簇及慢性肝病等。在雙胞胎及家族遺傳上的研究，發現基因因素在骨質密度的調節及骨鬆骨折危險性之決定因子上扮演一個重要的角色。根據多位學者的研究報告，大約 50% 到 85% 的骨質密度變化可歸因於基因上的因素<sup>(28,29,30,31,32)</sup>。而維生素 D 受器多形性在 Morrison et al.<sup>(9)</sup>的雙胞胎研究報告中指出高達 75%的基因因素是由此受器的對偶基因變異所影響。維生素 D 受器基因若以有無 *BsmI* 限制? 切割位置來分，缺乏者稱之為 B 對偶基因，若有此限制? 可切割位置則稱之為 b 對偶基因；所以會有 BB, Bb, bb 三個基因型。而此三種基因型的分佈又有種族上的差異，根據 Glinda et al<sup>(33)</sup> 的分析報告中，BB 基因型在白人，黑人，和亞洲人的分佈比率分別為 17.2,4.9,及 2.3%。

### 骨質疏鬆症之危險因子

無法改變之因素	可避免或改變之因素
年齡	食物缺乏鈣質
性別	少運動
過早停經	抽煙
種族(白人，亞裔)	喝酒過多
有骨質疏鬆症家族史	咖啡過多
曾有微小創傷造成之骨折	體重輕
胃切除	藥物：類固醇，甲狀腺素，抗癲癇
女性或男性荷爾蒙過低	

## 五、骨質疏鬆的分期

世界衛生組織對骨質疏鬆症所下的定義為骨質貧乏(osteopenia) 乃骨質密度比 30 至 40 歲年輕成人之平均最高骨密度值低 1 至 2.5 個標準差之間，而骨質疏鬆症則是骨質密度比此些年輕成人之平均最高骨密度值低 2.5 個標準差以上，而嚴重之骨質疏鬆症則是骨密度值低 2.5 個標準差以上且有微創之骨折發生<sup>(34)</sup>。骨質密度從青少年一直增加到成人，而在 35 歲附近達到骨量之最高點隨後經年紀增加而自然流失<sup>(35)</sup>。

### 世界衛生組織(WHO)標準值

T-score 值	情況	描述
0 以上	骨質良好	骨質密度屬正常,多攝取鈣質,多存骨
-1~0	骨值正常	骨質密度屬正常,多攝取鈣質,多存骨
-1~-2.5	骨質流失	骨質逐步流失,減少不良習慣 定期健康檢查並與醫師配合
-2.5 以下	骨質疏鬆	遠離不良習慣,定期健康檢查,個人應 注意避免跌倒及外力撞擊,以免發生 骨折並和醫療院所密切配合

## 六、骨質疏鬆的盛行率

根據世界衛生組織的定義，Melton 在 1995 年提出的報告中估計美國白人年青女性大約 15% 有骨質貧乏，而 0.6% 有骨質疏鬆症。但隨著年紀的增加骨質密度也跟著流失，到了 60 至 70 歲年齡組之人九個中只有一個是正常骨質，而每三人中就有一人患有骨質疏鬆症。大於 80 歲之年齡組別者，大約有 70% 左右之老人患有骨質疏鬆症。在其 1990 年所做的美國白人婦女之骨質調查中，發現 54% (約 1,680 萬人) 之停經後婦女患有

骨質貧乏，30% (約 940 萬人)之停經後婦女患有骨質疏鬆症，而這些患有骨質疏鬆症之婦女其中一半已有骨折之發生<sup>(36)</sup>。另外 65 歲以上的美國男性，約有 150 萬人患有骨質疏鬆症，350 萬男性有骨質貧乏<sup>(37)</sup>。根據中華民國老年醫學會的統計，臺灣地區 65 歲以上男女的骨質疏鬆症罹患率已逼近 13% 及 24% ，骨折發生率亦分別高達 9% 及 15%<sup>(38)</sup>。若依據 89 年臺閩地區人口統計，臺灣地區 50 歲以上婦女人口數共有 226 萬人，若以盛行率 30% 估算，臺灣地區婦女共有 67.8 萬人罹患骨質疏鬆症<sup>(39)</sup>。

## 七、骨質疏鬆對健康的危害

人的一生中，骨頭持續在進行破壞吸收及生成重塑的過程。在青春時期因發育成長，所以重建速度大於破壞吸收速度。成年時期，破壞與重建速度大致上平衡，但在 35 歲過後，骨質以每年 0.3%-0.5% 的速度流失。女性更年期後，骨質以每年 1-2% 的速度流失，大部分骨質流失發生於停經後 5-7 年內。老年女性骨質流失 35-50%，老年男性骨質流失 20-35%<sup>(26)</sup>。Shaw<sup>(40)</sup> 追蹤國內 404 位民眾骨質密度五年之研究發現，女性腰椎骨密度從 20 至 29 歲起？無明顯之成長，40 至 49 歲間每年衰退  $0.01\text{g}/\text{cm}^2$ ，50 至 59 歲間每年平均衰退  $0.02\text{g}/\text{cm}^2$ ，60 歲以後衰退速率為  $0.015\text{g}/\text{cm}^2$ 。Tsai<sup>(41)</sup> 以雙能量 X 光骨密度測量儀對 18 至 80 歲 116 位健康成年女性進行調查，發現 20 至 49 歲間腰椎骨密度大致維持穩定，平均為  $1.12\text{g}/\text{cm}^2$ ，50 歲以後則呈下降之趨勢，每年下降約為  $0.01\text{g}/\text{cm}^2$ 。可見年齡的增加對骨質密度呈現負面的影響，而骨質疏鬆症所引起最常見的骨折部位包括肩部、肋骨、脊椎骨、髖骨及腕部等五處含有較多量海綿骨的地方。其中較嚴重的是老年人的脊椎骨折及髖骨骨折，兩者皆會因疼痛而影響站立及行動，導致長期？床治療，若照護不當易發生肺炎、壓瘡、泌尿道感染、靜脈炎等併發症。脊椎骨折雖然只有 1/3 是有症狀的，但也會造成相當的失能與疼痛。發生髖骨骨折後，只有 1/3 能恢復到原來的功能，有

1/3 無法獨立生活而需長期照護，有 10-20%的人可能在一年內死亡<sup>(42)</sup>。據 1995 年的統計，美國每年用於骨質疏鬆症及其後遺症的直接醫療費用達 138 億美元。1994 年台灣省家庭計劃研究所蔡益堅及何彥瑤在其研究台灣地區老年髖骨骨折罹病天數及經濟成本分析中，年度男性髖骨骨折有 4960 例，女性髖骨骨折有 7360 例，直接醫療花費約 21.3 億臺幣，間接的花費包括自購醫療輔具、居家看護及設備、家庭幫傭及勞動能力損失等約 68 億臺幣。

## 八、骨質疏鬆的診斷

談到骨質疏鬆症的預防及治療就須知道有何篩選工具可用於具骨質疏鬆症危險因子的人群中早期診斷出來及治療的介入。目前有許多的方法可以用來測量骨質密度，包括傳統 X 光骨骼攝影，單光子吸收儀(Single photon absorptiometry, SPA)、雙光子吸收儀(Dual photon absorptiometry, DPA)、雙能量 X 光骨密度測量儀(Dual energy x-ray absorptiometry, DEXA)、定量電腦斷層攝影(Quantitative computer tomography, QCT)、中子活化分析全身骨骼鈣量(Tbca-NAA)、定量超音波法(Quantitative Ultrasound Bone Sonometry)、核磁共振(MRI)。一般 X 光檢驗並不靈敏，骨質必須流失 30% 以上，X 光片才出現異常，因此不能作為骨質密度測量之利器，唯對於有無骨折發生仍有其診斷價值，骨質疏鬆症常見的骨折部位為脊椎骨、髖骨、腕骨、肩骨、肋骨，可用 X 光檢查患者之疼痛部位而診斷出來，且可初步評估骨質之密度。近年來由於測量儀器之發展，對於骨密度之測量，不但省時、方便、準確、且放射劑量也較少。1987 年發展出來之雙能量 X 光骨密度測量儀(Dual energy x-ray absorptiometry)是利用兩種不同能量之 X 光為射源(如 35Kev 及 75Kev)照射受檢部位如腰椎、髖骨，依據其被骨骼和軟組織吸收之量及照射到的面積，算出骨質含量單位為  $g/cm^2$ ，以此代表骨質密度，其優點為受

檢者輻射線暴露少，且每次檢查時間短、精確度高、誤差低、能量穩定，是目前最普及的骨值密度測量儀，已大量取代其它骨密度測量儀，但因其為大型固定式儀器，且價格昂貴，並不適合作為社區篩檢用。在醫院內常使用雙能量 X 光骨密度測量儀來測量患者之骨質密度，也是目前大家公認較有可信度之測量工具。雙能量 X 光骨密度測量可將骨質密度分成四度：T 值為 0 以上屬於第一度之骨質良好者、T 值-1 至 0 屬於第二度之骨質正常者、T 值-1 至-2.5 間是屬於第三度之骨質流失者 T 值為-2.5 以下屬於第四度之骨質疏鬆者<sup>(34)</sup>。定量超音波骨密度測量儀目前有直接接觸法(乾式)與置代法(浸水式或濕式)兩種，其優點體積小、無游離輻射、可移動式、操作簡單容易、檢查時間短及費用低，為一可攜式之檢查儀器。選擇經由測量？跟骨(利用其含有 80%至 95%海綿骨，且近似腰椎骨承受身體的重量的特性)，以超音波在骨骼中聲波傳遞速度(velocity of sound, VOS m/s)及寬頻衰減值(broadband ultrasound attenuation, BUA dB/MHz)兩個參數來推算骨骼疏鬆之程度。由於沒有 X 光曝露之危險且檢查費用較雙能量 X 光骨密度測量便宜，且測量跟骨密度之一致性可達到 0.822<sup>(43)</sup>。適合作為大量篩檢骨質密度之工具<sup>(44)</sup>，但儀器的準確性與操作者的技巧都可能影響診斷結果。至於骨骼切片併電子顯微鏡之骨骼組織型態分析(bone biopsy and histomorphometry)，因具侵襲性，所以在臨床上較不常使用。某些血中或尿液中的生化標記可反應骨重塑的速度，目前常用之血液鹼性磷酸鹽(alkaline phosphatase)及骨鈣素(osteocalcin, bone gla protein)濃度均可反映成骨細胞(osteoblast)的活性，為骨頭生成之指標。尿中氫氧化？咯氨酸(hydroxyproline)及鈣(calcium)的排出量則反映破骨細胞(osteoclast)之活性，pyridinolines、deoxypyridinolines、type I collagen telopeptides 等由破骨細胞所及製造，為骨頭吸收之指標。如果骨頭吸收的生化標記較高，可能代表骨質流失較快，骨折風險較高。這些

生化標記用於診斷或追蹤骨鬆症的效果未經證實，目前尚不建議臨床使用<sup>(27)</sup>。

## 第二節、造成骨質疏鬆的先天基因

### 一、骨質疏鬆的遺傳研究

導致骨質疏鬆症的原因已經知道是多因素造成的。非基因因素引起的骨質疏鬆症已被廣泛的研究且被大多數學者所接受；至於基因因素造成骨質疏鬆症的原因，從 1973 年 Smith<sup>(28)</sup>等人研究基因對骨量的影響開始，陸續有 1987 年 Pocock, 1989 年 Christian, 1991 年 Slemenda, 1995 年 Flicker 等人提出骨質密度受到遺傳因素的影響，且在雙胞胎的骨密度研究中，約 50% 至 85% 可歸因於基因因素<sup>(29,30,31,32)</sup>。1993 年 Krall & Dawson-Hughes<sup>(45)</sup>及 1995 年 Gueguen<sup>(46)</sup>使用家族為基礎的骨質密度研究，發現年輕成人之骨密度在調整生活型態之因素後和遺傳原因仍有很強的相關性。在 1996 年 Arden et al<sup>(47)</sup>, Flicker et al<sup>(48)</sup>及 Slemenda et al 等學者之研究中，甚至連骨質疏鬆引起骨折的危險決定因子，包括股骨頸的幾何結構和髓軸的長度，骨頭的超音波特性的，其他學者在骨頭代謝的生化標記<sup>(49,50,51,52)</sup>，身體質量指數<sup>(53,54,55)</sup>，初經來臨的年紀<sup>(54)</sup>和停經的年紀<sup>(56)</sup>等都和遺傳的因素相關聯。但仍有許多學者的研究，提出基因和骨質疏鬆症之間並無上述學者們所說的高關聯性；如 1989 年 Christian 等人<sup>(30)</sup>在老年？ 胞胎男性腕部骨質流失的研究，發現並沒有基因影響骨質流失的證據，然而 1993 年 Kelly<sup>(57)</sup>等人在女性？ 胞胎的研究上卻提出基因對身體中軸骨頭之骨質流失有很強的影響力。另外有些學者在其研究結果，也同樣提出基因對骨質密度並沒有很強的關聯性<sup>(58,59,60,61,62)</sup>。所以基因對骨質密度的影響力仍有許多的歧見存在，可能的原因是這些？ 胞胎

模式並未將基因對基因或基因對環境的交互作用考慮在內，導致過度估計基因因素的貢獻。1996年 Uitterlinden 等人<sup>(63)</sup>對這些研究的差異性提出四點的解釋：(一)先前研究樣本的大小及其統計分析的效力是受限的。(二)研究時由於族群的混合可能存在的偏差。(三)連鎖不平衡(linkage disequilibrium)可能存在，例如維生素 D 受器基因座可能和骨質密度沒有因果關係但與鄰近和骨頭代謝有關聯的基因相連鎖。由於維生素 D 受器基因和這一推想的骨頭代謝關聯基因在每一次減數分裂時會發生重組，而這種連鎖不平衡的現象可在某些族群中發現但在另外的族群中卻沒有此情況。(四)可能存在對偶基因異質性(allelic heterogeneity)，例如維生素 D 受器基因可能和骨質密度有關，但不同的基因變異體可在不同族群中和骨質密度相關聯。所以這種缺乏關聯性的事實可以解釋維生素 D 受器基因變異無法在特別的族群中檢驗出特定的多形性出來。儘管有爭議，但毫無疑問的基因因素在骨質疏鬆症的致病機轉上佔有很重要的地位。

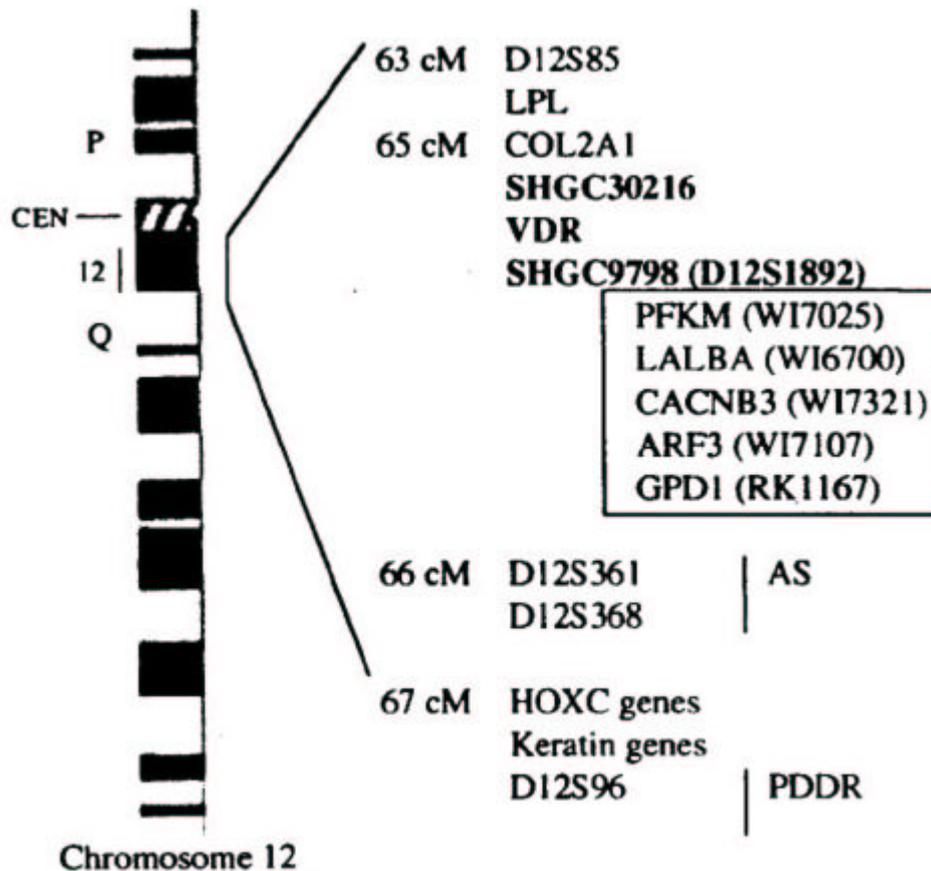
## 二、與骨質密度有關聯的基因

由 2000 年 Stewart 等人<sup>(64)</sup>的回顧整理文章中，將以前和骨質疏鬆症有關聯的基因研究列舉出來。(1) 維生素 D 受器(Vitamin D receptor): 其功能有鈣質吸收及調節造骨細胞和破骨細胞的活性，所以和骨質密度、鈣質吸收、血清中泌鈣素(osteocalcin)濃度有關<sup>(48)</sup>。(2) 雌激素受器(Oestrogen receptor): 其功能為調節造骨細胞和破骨細胞的活性，和骨質密度有關<sup>(65,66)</sup>。(3) 雄性激素受器(Androgen receptor): 其功能為調節造骨細胞的活性，和骨質密度有關<sup>(67)</sup>。(4) 副甲狀腺素(Parathyroid hormone): 其功能為鈣質的衡定性及調節造骨細胞和破骨細胞的活性，和骨質密度有關<sup>(68)</sup>。(5) 泌鈣素受器(Calcitonin receptor): 其功能為調節破骨細胞的活性，和骨質密度及椎體骨折有關<sup>(69,70)</sup>。(6) 過氧化體增生劑活

化受器 ( Peroxisome proliferator activated receptor ): 其功能為調節脂肪細胞的分化, 和骨質密度有關<sup>(71)</sup>。(7)膠原 1(COL1A1): 型 1 膠原蛋白( type I collagen)為骨頭主要的結構蛋白質, 所以組成此蛋白的基因( COL1A1 和 COL1A2)和骨質密度、椎體骨折、髕骨骨折有關<sup>(72)</sup>。(8) 2-HS-醣蛋白( 2-HS-glycoprotein): 這是從血清衍生而來的蛋白質, 可以和骨基質中之羥基磷灰石( hydroxyapatite)產生很強的結合, 據 Zmuda 等人<sup>(73)</sup>的研究發現和跟骨之寬頻衰減值及身高有關。(9)泌鈣素( Osteocalcin): 其功能調節骨基質的成分, 和骨質密度有關<sup>(74)</sup>。(10) 轉化生長因子- (transforming growth factor- ): 其功能為調節造骨細胞和破骨細胞的活性, 和骨質密度、椎體骨折及血清中轉化生長因子- 濃度有關<sup>(75,76,77)</sup>。(11) 白細胞間素-6 (interleukin-6): 其功能為調節破骨細胞的活性, 和骨質密度有關<sup>(78,79)</sup>。(12) 白細胞間素-1 受器結抗體( interleukin-1 receptor antagonist): 其功能為調節造骨細胞和破骨細胞的活性, 和婦女停經後的骨質流失有關<sup>(80)</sup>。(13) Apolipoprotein( ApoE): 其功能為調節維生素 K 的運輸, 和骨質密度及髕部骨折有關<sup>(81,82)</sup>。

### 三、維生素 D 受器基因(Vitamin D receptor gene)

維生素 D 受器基因由於是深具潛力能影響骨質密度的因子, 所以曾被廣泛及深入的研究過<sup>(83)</sup>。維生素 D 受器基因乃位於第十二對染色體之長臂近中心節處; 1999 年 Taymans 等人<sup>(84)</sup>使用螢光原位雜交及放射雜交圖技術定位出維生素 D 受器基因在 12cen-q12 位置。但也有學者在其研究中提出相反的論點, Zee 等人<sup>(85)</sup>在 2000 年所發表的文章裏面提到 12q12-14 的基因片斷內缺乏和骨質密度有連鎖的基因。



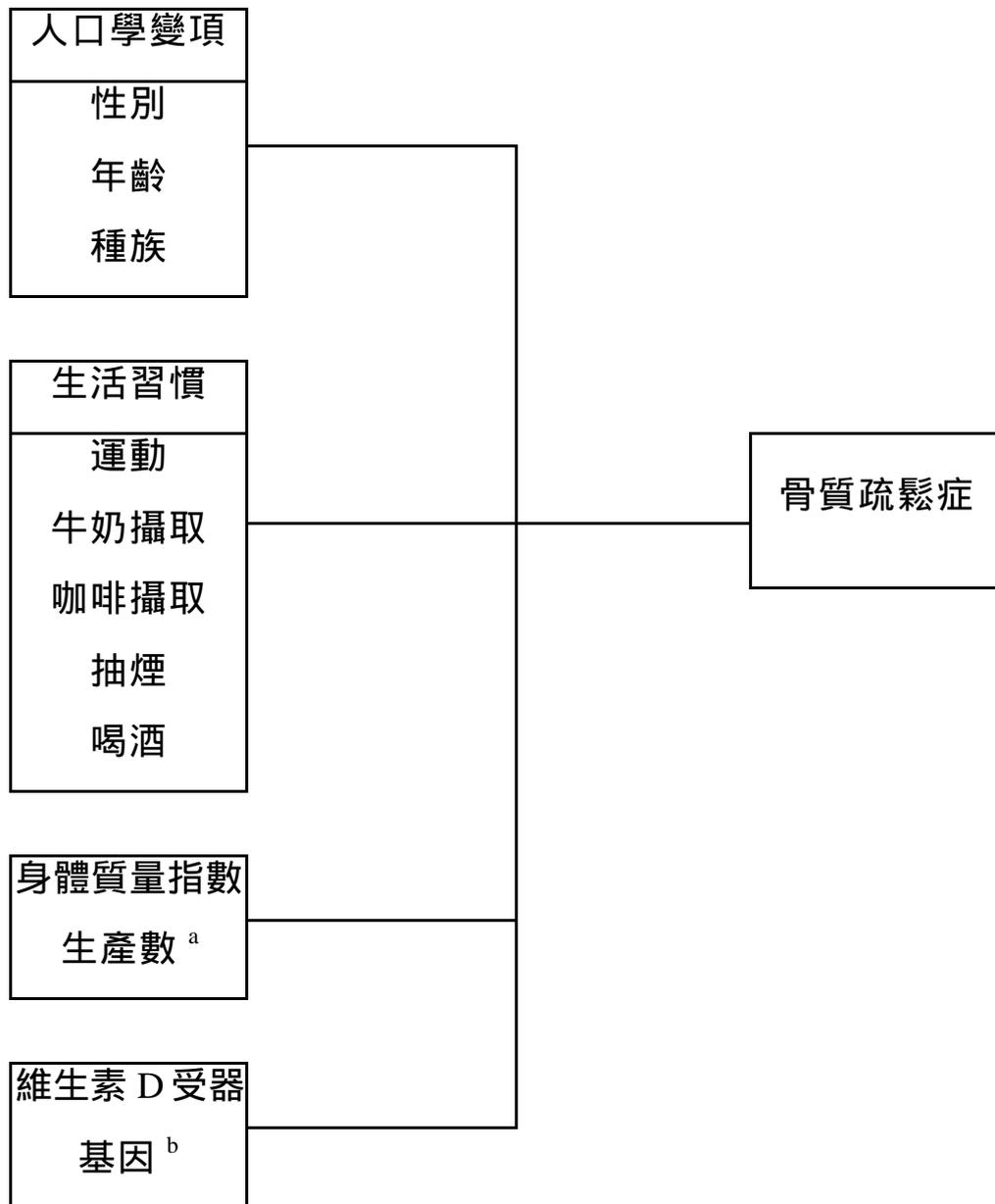
#### 四、維生素 D 受器基因多形性(VDR gene polymorphisms)

有三種常用的 VDR 基因多形性因使用不同的限制酶 BsmI, ApaI, TaqI 而定義出 B 和 b 對偶基因、A 和 a 對偶基因、T 和 t 對偶基因。使用限制酶 BsmI 來切基因片段，若有位置可被此酶切斷則稱此基因型為 b，若無則稱為 B；同理來定義 A 和 a 基因型 T 和 t 基因型。在 1996 年 Cooper 等人<sup>(10)</sup>使用 16 篇研究論文所做的大量資料分析，發現 VDR 基因型對近端股骨、脊椎、橈骨的骨質密度影響僅為中等程度：BB 基因型和低骨量有關，但和 bb 基因型骨量之間的差異僅有 2% 左右。另外還有一 VDR 基因多形性為 FokI 限制酶所定義出來的同分異構體，含有 424 個氨基酸的 F 對偶基因及含 427 個氨基酸的 f 對偶基因。在一個以美國人族群之停經婦女所做的研究，發現 ff 基因型和脊椎、近端股骨之低骨密度有關<sup>(86)</sup>。但另外兩篇歐洲的研究卻無法重覆此種結果<sup>(86,87)</sup>。因此，VDR 多形性可

歸屬於影響骨量之基因成分，但沒有證據顯示 VDR 基因型和骨質疏鬆性骨折有關聯<sup>(89,89)</sup>。

## 第參章、 材料與方法

### 第一節、 研究架構



a. 女性

b. 病例對照研究

### 第二節、 研究對象

本研究之問卷內容是由臺灣大學流行病研究所陳秀熙教授所擬定，

並提供給台中縣衛生局於和平鄉及梨山村所進行健康『原』滿計畫 --- 新世紀複合式健康篩檢服務之問卷調查用。本研究可分為兩部分。第一部分採用橫斷式研究法(Cross – sectional study)，於 2001 年 7 月至 2001 年 8 月，共有 2,073 人接受本篩檢服務，其中包含原住民(以泰雅族為主)及非原住民(閩南、客家、外省)男女性四十歲以上成人骨質密度之測定及血液樣本生理生化值之檢驗。第二部分用病例對照研究(Case-control study)，將所有骨質疏鬆症的受檢者視為病例組(326 人)，另再以同性別、種族及年齡為分層，由非骨質疏鬆的受檢者挑選出與病例組相同個案數為配對的控制組(Group-matching)，進行血液樣本的維生素 D 受器基因型鑑定，藉此分析骨質疏鬆症及維生素 D 受器基因型之關係。

其中完成廣頻超音波骨密度測量儀(QUS)測量且資料完整者共 1,638 人 -- 男性原住民有 226 人(佔 13.8%)、男性非原住民有 595 人(36.3%)，女性原住民有 333 人(20.3%)、女性非原住民有 484 人(29.5%)。完成維生素 D 受器基因型鑑定共 393 人原住民 120 人、非原住民 273 人。

### 第三節、研究方法

#### 一、問卷調查

經受測者同意下發給結構式問卷填寫並測量身高、體重及血壓。問卷內容：包括個案的基本資料(年齡、性別、種族)、生活習慣(抽煙、飲酒、牛奶、咖啡、運動)、疾病史(高血壓、痛風、糖尿病、心血管疾病)、停經及生產狀況等。

#### 二、生理及血液、生化檢查

生理測量含身高、體重及血壓之記錄。每個參與健康檢查者必須本人簽名同意後再抽取血液樣本做生化檢查及基因型檢測。一般生化指數

(空腹血糖、三酸甘油酯、膽固醇、麩氨酸丙酮酸轉氨酶素 (GPT)、麩氨酸草酰酸轉氨酶素 (GOT) 及血液常規檢查等。檢體之收集、運送及保存：抽出的血液，部分放入含 EDTA 抗凝血之試管中，以低溫運送，作為將來抽取 DNA 使用。血糖測定之檢體則放入 NaF 之試管，以室溫運送，在 12 小時內檢查完成。而一般生化檢查之血液放入一般的試管內，先靜置使之自然凝固沉澱並儘速運送至檢驗所離心後，取其血清，先保存於冰箱中，24 小時之內檢驗完成。以上檢驗委由中央健保局指定之合乎品管標準的醫事檢驗機構進行檢測。血液檢查以 Sysmex K-1000，一般生化值的檢驗使用 Beckman LX-20 之分析儀分析，尿酸以 enzymatic -color method 檢驗，血糖以 oxidase method 檢驗，膽固醇及三酸甘油酯是使用 cholesterol oxidase-peroxidase method 及 glycorokinas -glycerophosphate -oxidase- peroxidase method 檢驗之。

### 三、廣頻超音波骨密度測量

使用定量式超音波骨密度檢查儀( CUBA Clinical) 進行左腳跟骨骨密度檢查(若左腳跟有受過傷或變形則測右腳跟)，由事先經過測量訓練之護理師操作。該儀器於每次開機後測量之前須先以其專用之校正器(phantom) 作校正，以確保測量之準確度。受測者經測量身高體重後，採坐姿測量，於測量之前先於腳跟骨兩測塗上 1-2 mm 厚之凝膠( gel) ，再將腳跟置入儀器凹槽之中，腳跟須完全密貼於儀器凹槽中，小腿須靠在固定架上，測量時保持固定不動，以確保測量之準確度。所測得之 BUA 值配合性別與年齡計算 t 分數，以推算骨質疏鬆程度。根據儀器之操作手冊定義骨質疏鬆症為測得之廣頻超音波減少值(broadband ultrasound attenuation) 與同性別之年輕人比較減少兩個標準差以上<sup>(91)</sup>。依照 McCue( 2000) 之建議，t 值大於 -1 為正常，t 值介於 -1 -2.0 之間為低骨

量(osteopenia), t 值小於-2.0 之間為骨質疏鬆症(osteoporosis)<sup>(92)</sup>。

#### 四、維生素 D 受器基因鑑定

##### (一)、全血萃取 DNA 之方法

將先前離心好的白血球取出後,加入三倍白血球體積之 1X RBC lysis buffer,搖晃均勻後置於冰上 15 分鐘。離心 2000rpm 10 分鐘,去除上清液後,加入 1ml 的 GenoMarker reagent。在室溫下靜置 5 分鐘。之後加入 0.5ml chloroform 上下搖晃均勻,離心 12,000rpm, 4 5 分鐘。取出上清液放入新的 1.5 微量離心管中,加入 0.5 ml isopropanol,上下搖動直到出現白色 DNA 絲。在 4 下離心 12,000rpm, 10 分鐘,小心去除上清液,加入 1ml 70% ethanol,離心 12,000rpm, 10 分鐘,去除上清液後,此步驟在重複一次。移除上清液後,將 DNA 溶於 10% TE buffer 50  $\mu$ l 中隔夜消化後,以 1% agarose gel 進行前測。完成後置於 -20 冰箱中保存。

##### (二)、聚合? 鏈反應(PCR)

以聚合? 鏈鎖反應 (polymerase chain reaction) -限制片段長度多型性 (restriction fragment length polymorphisms, RFLP) 方法,對 VDR 基因型進行鑑定。

#### I、維生素 D 受器基因多形性-以 BsmI 限制? 來切割 :

##### A. Primer 序列

primer (+): 5'-CAACC AAGAC TACAA  
GTACC GCGTC AGTGA-3'

primer (-): 5'-AACCA GCGGG AAGAG  
GTCAAGGG-3'.

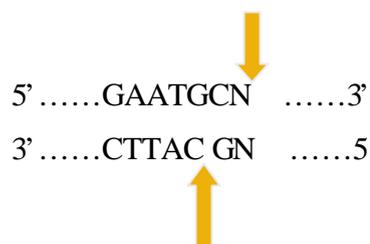
## B. PCR 反應溶液之配置

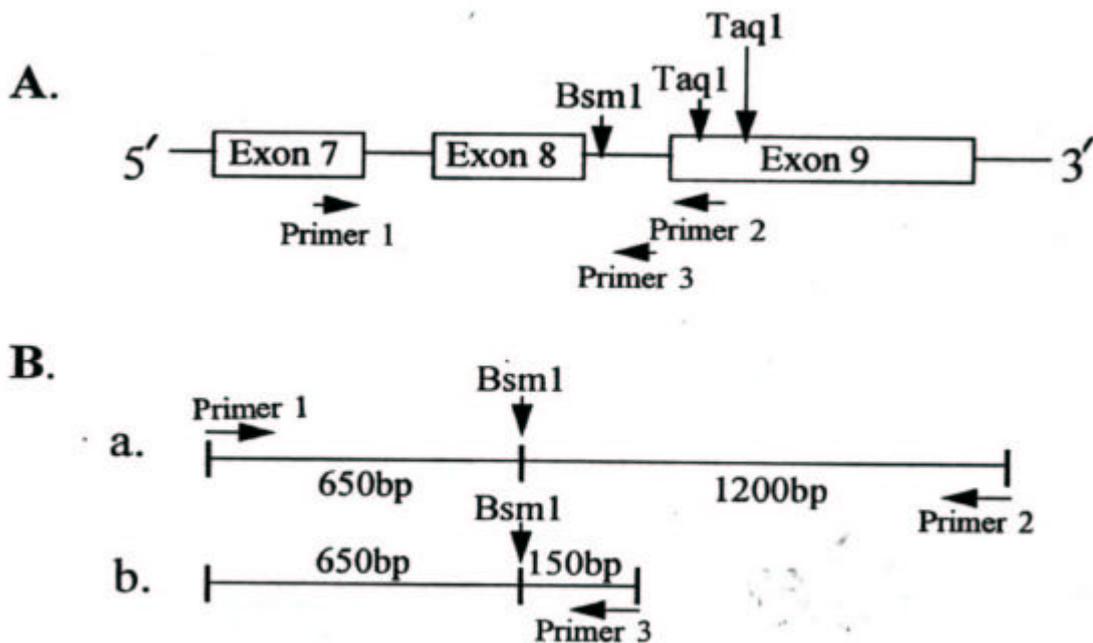
- (1) DNA 3  $\mu$ l
- (2) primer(+) 及(-)各 1  $\mu$ l
- (3) 去氧核甘三磷酸 (dNTP) 2  $\mu$ l
- (4) 10X PCR buffer 2.5  $\mu$ l
- (5) Taq DNA 聚合? (Taq DNA polymerase) 0.5  $\mu$ l
- (6) 最終體積以蒸餾水調製成 25  $\mu$ l

## C. PCR 反應步驟

1. 94  $^{\circ}$ C、五分鐘作為預變性 (Pre-denature) 使雙股 DNA 打開。
2. 94  $^{\circ}$ C、20 秒等候。
3. 用 62  $^{\circ}$ C、20 秒使引子 ( primer)黏上( annealing)。
4. 用 72  $^{\circ}$ C、30 秒讓 DNA 聚合? ( DNA polymerase)使 primer 延  
展( extension)。
5. 重複 2 4 步驟的條件循環反應 35 次。
6. 最終設定 72  $^{\circ}$ C, 5 分鐘使產物反應更完全。

## D. Bsm1 Recognition site :





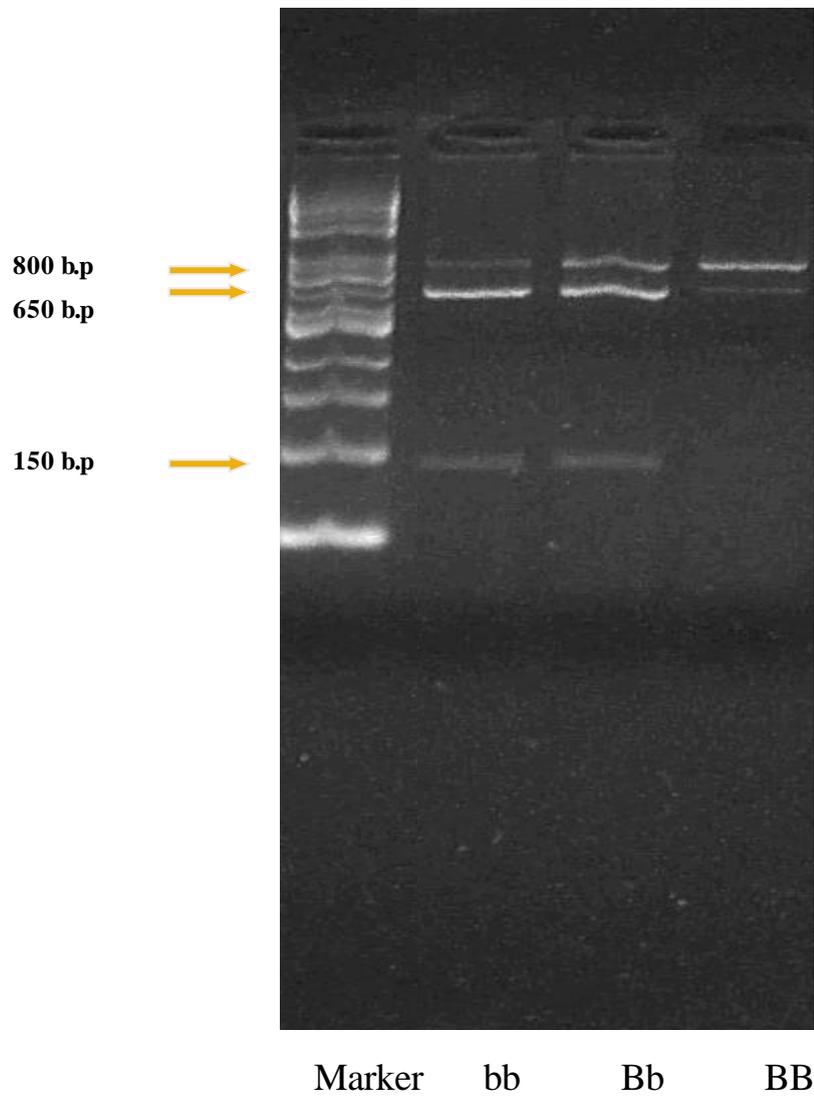
Primer 1= Primer (+), Primer 3 = Primer (-)

#### E. 限制片段長度多型性 ( RFLP)

用  $8 \mu\text{l}$  DNA(PCR 產物)加入 BsmI 限制酵素  $0.5 \mu\text{l}$ 、限制酵素反應液 Buffer II  $2 \mu\text{l}$ ，最終以蒸餾水調配體積至  $20 \mu\text{l}$ 。置於  $65^\circ\text{C}$  水浴槽內 3 小時後，移到  $80^\circ\text{C}$  水浴槽內十分鐘破壞 BsmI 酵素，在快速移至冰上使溫度冷卻，再以 3 % agarose gel 進行水平電泳分析。

#### F. 維生素 D 受器基因型

<b>BB</b>	<b>800 bp</b>		
<b>Bb</b>	<b>800 bp</b>	<b>650 bp</b>	<b>150 bp</b>
<b>bb</b>		<b>650 bp</b>	<b>150 bp</b>



#### 第四節、名詞界定

- a. 身體質量指數 (body mass index, BMI):  $BMI = \text{體重 (公斤)} \div \text{身高}^2 (\text{公尺}^2) = \text{kg/m}^2$ 。
- b. 骨質疏鬆: 寬頻衰減值(BUA) 配合性別及年齡計算出 t 分數, t 值小於 -2.0<sup>(92)</sup>。
- c. 種族: 原住民包含泰雅、布農、卑南、排灣、阿美、曹族等。  
非原住民則包含閩南、客家、外省及其他。
- d. 肥胖組:  $BMI \geq 27\text{kg/m}^2$ 。
- e. 高膽固醇血症(hypercholesterolemia)( NCEP, 1993)<sup>(93)</sup>: total cholesterol  $\geq 240\text{mg/dl}$ 。
- f. 高三酸甘油酯血症(hypertriglyceridemia) : Triglyceride  $\geq 200\text{mg/dl}$ 。
- g. 高血脂症: total cholesterol  $\geq 240\text{mg/dl}$  且 Triglyceride  $\geq 200\text{mg/dl}$ 。
- h. 高尿酸血症(hyperuricemia)( Darmawan J, et al.1992)<sup>(94)</sup>  
: 血清尿酸(serum uric acid) 濃度男性  $> 7.0 \text{ mg/dl}$ 、女性  $> 6.0 \text{ mg/dl}$ 。
- i. 肝功能異常: 麩氨酸丙酮酸轉氨酵素 SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase)  $> 40 \text{ U/ml}$  或 麩氨酸草酯酸轉氨酵素 SGOT (serum glutamic oxalacetic transaminase)  $> 40 \text{ U/ml}$ 。
- J. 痛風: 曾經有一次以上無緣無故關節急性劇痛的經驗、有痛風石, 再加上曾經被醫師診斷為痛風者。
- k. 高血壓(JNC V, 1993)<sup>(95)</sup>: 靜坐五分鐘後測量, 收縮壓在  $140\text{mmHg}$  以上或舒張壓在  $90\text{mmHg}$  以上, 或有高血壓病史, 經地區護士及衛生所醫師確認者。

- l. 心血管疾病：曾患中風或心臟病者，經地區護士及衛生所醫師確認者。
- m. 糖尿病(Geneva, 1985)<sup>(96)</sup>：空腹血糖 > 140mg/dl 或有糖尿病史，經地區護士及衛生所醫師確認者。

## 第五節、統計方法

將收集的資料以 Microsoft Excel2002 軟體建檔，並使用 SPSS.10.0 及 SAS/PC+8.02 統計軟體分析資料。個案的基本資料（如年齡、性別、種族）、危險因子情形的比較使用卡方檢定（ $\chi^2$ -test）的關聯性檢定分析之。配對前骨質疏鬆的相對危險性 OR 值及其 95%信賴區間使用對數迴歸（logistic regression）分析之；配對後骨質疏鬆的相對危險性 OR 值及其 95%信賴區間使用條件式對數迴歸（conditional logistic regression）分析之。

## 第六節、材料與儀器

### 一、使用藥劑

#### （1）全血萃取 DNA

1. 1X RBC lysis buffer (Blossom, Taiwan)
2. GenoMarker reagent (Blossom, Taiwan)
3. chloroform (Merck, Taiwan)
4. Isopropanol (Merck, Taiwan)
5. 70% ethanol (Taiwan)
6. TE buffer

#### （2）PCR ( Polymerase chain reaction) 聚合？鏈鎖反應

1. Agarose ( Promega, USA )
2. Ethidium Bromide ( SIGMA, USA )
3. 1.5Mm 10X 聚合? 緩衝液 ( Protech, Taiwan )
4. 2.5Mm 去氧核甘三磷酸 ( dNTP )( Protech, Taiwan )
5. Primer ( PE Biosystem, Taiwan )
6. Taq 聚合? ( Taq polymerase )( Protech, Taiwan )
7. BsmI restriction enzyme ( Biolabs, New England )
8. RE 10X buffer ( Protech, Taiwan )
9. 100bp Ladder ( Protech, Taiwan )
10. 1X TBE buffer ( Amresco )
11. Blue/ Blue 6X loading dye ( Promega, USA )

## 二、實驗材料

1. 紫頭採血管 ( EDTA )
2. 22 號真空採血針
3. 22 號針頭
4. 15ml 離心管
5. 燒杯 ( 100ml , 250ml , 500ml , 1000ml )
6. 乳頭吸管
7. 量筒 ( 100ml , 250ml , 500ml , 1000ml )
8. 試管架
9. reach pipet tips ( 白、黃、藍 )
10. 微量離心管 ( 0.2ml , 0.6ml , 1.5ml )

## 三、使用儀器

1. 高速離心機 ( Kubota5100, 1300 )
2. 4 雙門冰箱
3. 恆溫水浴槽 B206( Firstek Scientific)
4. PCR 機器
5. -20 冰櫃 ( Corning )
6. 水平電泳槽 Mini Gel Migration Trough ( Cosmo-Bio)
7. 柯達 DCS260 照相系統
8. 柯達影像分析軟體 1D (KODAK EADS290 Digital Imaging Systems For Electrophoresis Gel Documentation and Analysis)

## 第肆章、 結果

本研究樣本之平均年齡在男性為 61.8 歲、女性為 58.4 歲。平均身高在男性 163.5 公分，女性為 152.6 公分。平均體重在男性為 64.7 公斤、女性為 54.9 公斤。因性別不同，其骨質疏鬆的形成機轉不同。由本研究的樣本資料亦顯示跟骨 BUA 測量值與年齡的變化關係，在男性與女性有著完全不同的變化趨勢。由不同性別及年齡層之 BUA 分佈(圖一)可見女性之骨質密度隨著年齡之增加而明顯遞減，但在男性之年齡組別間其骨質密度隨年齡增加而減少之趨勢就不明顯了。若單看男性或女性在原住民及非原住民之 BUA 值比較(圖二、三)。，似乎男性原住民之骨質密度較同年齡層之非原住民骨質密度來得好，但在女性組別間則差異不大。

### 1. 研究對象與和平鄉居民及成人健檢之人口學特徵(如表一)

根據和平鄉戶政事務所提供的人口資料統計，台中縣和平鄉在 2000 年底人口數共有 11,107 人，男女性比例各為 56.3%與 43.7%，40 歲以上的年齡分布以 40-50 歲居多佔 38.0%，其中原住民、非原住民比例各為 32.9%與 67.1%；2001 年 7 月至 8 日間接受成人健檢且有完整問卷資料，共有 2,073 人，佔全鄉 40 歲以上人口的 43.6%(2,073/4,760 人)，男女性比例為 50.9%與 49.1%，年齡分布仍以 40-50 歲略多佔 26.8%，其中原住民與非原住民比例各為 34.3%與 65.7%；本研究從上述成人健檢資料中，將有完成超音波骨質密度測定者做為研究對象共有 1,638 人，男女性比例為 50.1%與 49.9%，其中原住民、非原住民比例各為 34.1%與 65.9%，年齡分四層 40-50 歲 50-59 歲 60-69 歲及 70 歲，各分別佔 22.8%、25.1%、27.7%、24.4%。分析種族變項，本研究對象與 89 年底和平鄉居民及 90

年成人健檢之人數分布比較均未達統計顯著差異( $p=0.223$  及  $0.913$ )，比較年齡、性別變項，研究對象與和平鄉居民之人數分布比較有達統計顯著差異( $p<0.001$ )，與成人健檢之人數分布比較時，在年齡變項上有達統計顯著差異( $p=0.020$ )，在性別變項上則未達統計顯著差異( $p=0.641$ )。可能的原因是本研究為成人健檢，乃民眾自行前來接受檢查，不是一般的抽樣調查，因此本研究個案無法推估到和平全鄉，只能代表本健檢有接受跟骨超音波測量者。

## 2. 研究對象之基本特徵 (如表二)

原住民中男性有 226 人(佔 13.8%)，女性有 333 人(佔 20.3%)，在非原住民中，男性有 595 人(佔 36.3%)，女性有 484 人(佔 29.5%)；男性非原住民平均年齡大於原住民( $63.1 \pm 2.3$  歲 vs  $58.6 \pm 1.0$  歲)，女性非原住民平均年齡小於原住民( $57.7 \pm 0.7$  歲 vs  $59.4 \pm 1.5$  歲)，以 t 檢定，具有統計上的顯著差異( $p<0.001$  及  $p=0.037$ )。跟骨 BUA 值則以男性原住民高於非原住民，且在定義上的骨質疏鬆人數比例，男性原住民佔有 6.2%而非原住民佔有 13.4%，t 檢定皆達統計上之顯著差異；但女性原住民與非原住民間之平均 BUA 值及骨質疏鬆人數比例之比較，則沒有統計上之顯著差異。身體質量指數(BMI)之平均值比較或 BMI  $\geq 27$  之肥胖人數佔有率之比較，不論在男性原住民及非原住民或女性原住民與非原住民間，t 檢定皆達統計上之顯著差異，即原住民男女性皆比非原住民男女性平均 BMI 值高且肥胖人口比率也較多。

## 3. 研究對象之生理、生化值之比較 (表二)

研究對象之生化值或生理比較，在 GOT、GPT、尿酸及血壓之收縮壓變項中，可發現不論是男性或女性均是原住民比非原住民高，女性原住民之血壓舒張壓比非原住民來得高，上述變項都具有統計學上的顯著

差異。男性原住民在肝功能指標 GOT 平均值為  $43.2 \pm 5.4$  U/ml 及尿酸平均值為  $7.6 \pm 1.8$  mg/dl，都超過正常值 (GOT > 40 U/ml, 尿酸 男性 > 7.0 mg/dl, 女性 > 6.0 mg/dl)。在飯前血糖、膽固醇、高密度脂蛋白、三酸甘油脂、糖尿病及男性高血壓等變項中，不論在男女性原住民或非原住民，均未達統計上之顯著差異。

#### 4. 研究對象之生活習慣(如表三)

基本人口學先以性別分層後，再以種族次分為原住民與非原住民。原住民與非原住民不論是男女性，在飲酒習慣、喝牛奶量、吸菸量等分布，以卡方的相關性檢定分析，皆達統計顯著差異 ( $p < 0.05$ )，但在飲用咖啡量及女性運動量之分布比較，則未達統計顯著差異。男性非原住民在喝牛奶、抽菸量、運動量比非原住民高。女性原住民的喝酒習慣及吸菸量比非原住民高，但在飲用牛奶量上卻比非原住民少。

#### 5. 研究對象之生育次數 (如表三)

在生育次數上，女性原住民的生育次數比非原住民女性來得多，上述以  $\chi^2$ -檢定，都具有統計上的顯著差異。

#### 6 骨質疏鬆與相關因子之分析 (表四、表五)

由於男女性造成骨質流失的原因不同，所以將性別分開，各自分析男性或女性之骨質疏鬆症與相關因子之關係。年齡因素為造成骨質疏鬆症的重要原因，不論在男性或女性，隨著年紀的增加罹患骨質疏鬆的危險性愈高，尤其在女性組別更加明顯，如女性在 70-79 歲年齡層者罹患骨質疏鬆比 40-49 歲年齡層者高，其 OR 值為 20.21，達統計學上的顯著差異；同樣在男性年齡層比較，其 OR 值為 3.42，亦達統計學上的顯著差異，只是其趨勢未若女性組別來得強烈。在身體質量指數之變項中，可

見 BMI 愈高者，罹患骨鬆症之危險性愈低，BMI  $\geq 27$  者其 OR 值為 BMI $<24$  者之 0.31(男性) 與 0.54(女性)，皆達統計學上的顯著差異。在種族變項中，原住民平均骨質密度比非原住民好，但未達統計學上的顯著差異。在飲酒習慣、喝咖啡量、運動量變項中，不論男女性皆與骨鬆症未達統計學上的顯著差異。在男性組別中，經多變項羅吉斯回歸分析，與骨鬆症有關的因子尚有喝牛奶量及吸菸量，但在女性組別中卻無法顯示其相關性。女性生育次數大於五次者比小於等於二次者，罹患骨鬆症之危險性高，其 OR 值為 2.40，且達統計學上之顯著差異。

#### 7. 維生素 D 受器基因型之哈溫平衡定律檢定(表六)

維生素 D 受器基因型頻率分布，顯示全體研究對象之頻率各為 94.1%(bb)、4.3%(Bb) 與 1.5%(BB)，無骨質疏鬆組各為 95.9%(bb)、3.1%(Bb) 與 1.0%(BB)，骨質疏鬆組各為 92.4%(bb)、5.6%(Bb) 與 2.0%(BB)。而 B 與 b 二個對偶基因頻率比較顯示，全體研究對象之比例各為 96.3%與 3.7%，無骨質疏鬆組之比例為 97.4%與 2.6%，骨質疏鬆組為 95.2%與 4.8%。接著將研究對象次分為原住民與非原住民，然後再依種族次分為無骨質疏鬆組與骨質疏鬆組，以上用  $\chi^2$ -檢定，均未有統計上的顯著差異( $p>0.05$ )，以哈溫平衡定律檢定，非原住民組未符合哈溫平衡( $p<0.01$ )，但原住民組有符合哈溫平衡( $p>0.05$ )。

#### 8. 骨質疏鬆與維生素 D 受器基因(表七)

將種族及年齡因素配對後，男女性組別分開研究。男性無骨質疏鬆組之頻率各為 94.1%(bb)、2.0%(Bb) 與 3.9%(BB)，骨質疏鬆組各為 91.5%(bb)、4.3%(Bb) 與 4.3%(BB)。女性無骨質疏鬆組之頻率各為 96.3%(bb)、3.7%(Bb) 與 0.0%(BB)，骨質疏鬆組各為 92.8%(bb)、5.4%(Bb) 與 1.8%(BB)。經單變項及多變項迴歸分析，不論在男性或女

性組別，維生素 D 受器基因型和骨質疏鬆間未達統計上之相關。

## 第五章、討論

### 一、骨質疏鬆與人口學特徵

人類骨密度的增加在青春期最快，於 25-30 歲時達到最高比例<sup>(11)</sup>，之後每年約流失 0.3%；Melton<sup>(97)</sup>在 1992 年的研究報告指出，50 歲以上之女性 32% 其腰椎骨密度低於正常年輕人之骨密度達 2 個標準差，45% 停經後之婦女其腰椎骨、髖骨之密度均低於此標準，所以終其一生因骨質疏鬆引起之骨折為 39.7%，男性為 13.1%。一項國內對社區 404 位民眾經五年(共 1842 人年)的追蹤研究發現，女性於 60 歲(60-69 歲之骨密度為  $1.05 \pm 0.17 \text{ g/cm}^2$ )和男性於 80 歲(70-79 歲之骨密度為  $1.17 \pm 0.23 \text{ g/cm}^2$ )後其腰椎骨質密度平均低於  $1 \text{ g/cm}^2$ ；可見男女性於篩檢或預防上應有差異<sup>(40)</sup>。停經(即女性荷爾蒙之分泌有否正常)及年齡愈大<sup>(98,99)</sup>，皆是引起骨質流失的重要原因。因性別不同，其骨質疏鬆的形成機轉不同，在一篇以“國人正常骨質密度及骨質疏鬆症之預防”的研究中，發現男性的骨質密度，要比正常男性骨質密度高峰平均值低至少三個標準差以上，才有可能發生骨折。而一個女性的骨質密度，只要比正常女性骨質密度高峰平均值低二個標準差，就易發生骨折。不論那一個年齡層，其骨質密度數值在骨折閾值<sup>(100)</sup>以上，則骨折就不易發生<sup>(101)</sup>。國人在每一年齡層的骨質密度平均數值，男性都比女性高，其理由可解釋為(1) 性別，(2) 身高和體重，(3) 運動量，和(4) 勞動工作的負荷力等的差異(王天美，1995)<sup>(99)</sup>。由本研究的樣本資料亦顯示跟骨 BUA 值與年齡的變化關係，在男性與女性有著完全不同的變化趨勢。由不同性別及年齡層之跟骨 BUA 值分佈(圖一)可見女性之骨質密度隨著年齡之增加而明顯遞減，但在男性之年齡組別間其骨質密度隨年齡增加而減少之趨勢就不明顯了。

### 二、骨質疏鬆與身體質量指數

在 2000 年 Coin 等人<sup>(102)</sup>的研究中發現 BMI 低者，無論在男性或女性其骨質密度都比 BMI 高者為低。本研究根據衛生署 BMI 分級分成正常 (BMI <24)、體重過重(24 < BMI <27)、肥胖(BMI ≥ 27)，以單變項或多變項對數回歸分析發現男女性其 BMI 大於 24 者，其罹患骨質疏鬆症之危險性較低，且具統計上的顯著差異。

### 三、骨質疏鬆與種族

高加索人、東方人、白種人皆比黑人較會發生骨質疏鬆症，白種人比東方人較容易有骨質疏鬆症的發生<sup>(103)</sup>。另外將台灣婦女骨本的評估結果和日本的數據做了比較，發現台灣婦女的骨質密度比日本婦女的骨質平均密度低了將近百分之十<sup>(104)</sup>。在美國，黑人族群比白人族群有較高的骨質密度及較低的骨質疏鬆性骨折，可能的原因是黑人常為終生勞動者，有較好的體力及骨質<sup>(105)</sup>。至於白人和亞洲人種的比較，在香港 Ho 等人<sup>(106)</sup>所作的研究發現每十萬人口中大於 85 歲男性的髖骨骨折發生率分別為 1,900 人及 700 人；女性則為 3,100 人及 1,300 人。可知亞洲人種確實有比白人更低的髖骨骨折發生率。臺灣原住民和非原住民間是否存在人種上的骨質差異呢？2003 年張等人<sup>(107)</sup>用定量超音波分析原住民社區骨質疏鬆症之現況，發現 314 位婦女，平均 53.1 歲，骨質疏鬆症之盛行率為 39.5%；骨質密度與年齡、停經、喝酒、喝咖啡或含咖啡因飲料之統計有顯著相關，與生活型態之抽菸、牛奶攝取量與運動情形之統計相關均不顯著。本研究發現男性或女性在原住民及非原住民之跟骨 BUA 值比較(圖二、三)，似乎男性原住民之骨質密度較同年齡層之非原住民骨質密度來得好，經單變項對數迴歸分析發現男性原住民較不易罹患骨質疏鬆症，其 OR 值為 0.43( 95% 信賴區間【0.24-0.77】)。但在女性原住民或非原住民罹患骨質疏鬆症之危險性則差異不大。可能男性原住民從事勞動力多的工作，所以和美國黑人一樣有較好的骨質狀態。

#### 四、骨質疏鬆與喝酒習慣

飲酒過量對骨質流失有很大的影響，有許多學者提出過量飲酒會降低骨密度及增加骨折發生率的報告<sup>(108, 109)</sup>。Stevenson (1990)<sup>(110)</sup>的研究發現，婦女每天喝的酒精含量超過 20 公克時，其骨質密度低於不喝酒者。本研究發現有飲酒者，不論男女性其罹患骨質疏鬆症的危險性未比不飲酒者來得高，可能的原因是本研究之問卷未收集飲酒之量、頻率及時間，無法更深入分析其相關性。

#### 五、骨質疏鬆與抽菸習慣

1972 年 Daniell<sup>(111)</sup>首先提出抽菸者罹患骨折的機會較高，1997 年一個大型的研究發現停經後婦女的骨質，抽菸者比未抽菸者每年多流失 0.2%，差異隨年增加而更趨明顯。估計兩側髖骨骨折的危險性，發現在 60 歲時抽菸者骨折的機會是未抽菸者的 1.17 倍；到了 80 歲時提高為 1.71 倍；當 90 歲時二者的相對危險比則高達 2.08 倍。對於停經前的婦女，抽菸與否和骨質密度變化似乎沒有顯著相關，可能的原因是停經前的婦女骨骼較年輕且又有雌激素(estrogen)保護之故<sup>(112)</sup>。

抽菸對不同部位骨質密度的影響有多位學者提及，例如有抽菸習慣者全身各處的骨密度均較未抽菸者低：包括橈骨幹及遠端、腰椎、股骨頸、股骨大轉子等處<sup>(113)</sup>。另一針對老年人的世代研究中指出抽菸導致股骨頸和全身總骨量的流失增加，但在脊椎骨則不明顯<sup>(114)</sup>。但也有研究指出抽菸者在脊椎和髖骨處的骨密度都比未抽菸者明顯低，且發現差別最大的部位是在海綿骨含量最豐富的跟骨，至於差異最小的部位是在近端橈骨<sup>(115)</sup>。雖然抽煙對各部位骨質流失的影響未能有定論，但對海綿骨的影響顯然比較大，也是造成抽菸者發生骨折危險性較高的原因之一。

抽菸數量與時間對骨質密度的影響。根據 Rapuri 等人<sup>(116)</sup>對停經後婦女的研究，發現抽菸每日大於一包者其骨質密度顯著低於未抽菸者及抽菸每日小於一包者。Hopper 等人<sup>(117)</sup>的研究認為每年每抽 10 包菸，會增加脊椎骨 2%的骨質流失以及股骨 1%的骨質流失；而在成年期的女生若每天抽一包香菸至停經後，吸菸者比不吸菸者平均減少 5 至 10%的骨質密度。每天抽菸超過十支的婦女，會增加雌激素的代謝<sup>(118)</sup>。抽菸造成的骨質流失有時間上的累積效應；尤其在菸齡大於 30 年者，其骨密度和未抽菸者相比有顯的降低；另外比較 5 年的骨質流失率發現，已經戒菸和未曾抽菸二組在其骨質流失率方面並無統計上的差異，因此認為抽菸對骨密度造成的影響是可逆的<sup>(115)</sup>。但戒菸達多久時間可使骨質流失減緩仍有待更進一步的研究。

抽菸影響骨質密度的機轉可分為直接因素及間接因素。直接因素包括(1) 增加骨質吸收：抽菸者體內的雌性素減少，進而使骨質的吸收增加。(2) 減少骨質形成：抽菸可能會傷害腸道細胞使人體對鈣質吸收減少。動物實驗中發現尼古丁會對骨細胞造成直接的毒性效應以及降低成骨細胞(osteoblast) 的活性<sup>(116)</sup>。而抽菸者血中 osteocalcin 濃度降低也可能和骨質減少有關<sup>(119)</sup>。間接因素可能抽菸的人容易伴隨有某些不良的生活習慣，如缺乏運動、飲酒增加、營養不均衡等，造成骨質密度受影響。

本研究從多變項對數迴歸分析中，男性抽菸每天大於一包者的 OR(odds ratio)值為未抽菸者的 3.2 倍，具有統計學上的顯著意義。女性抽菸每天大於一包者的 OR(odds ratio)值為未抽菸者的 2.6 倍，但不具有統計學上的顯著意義，可能的原因是女性在抽菸人口上較少(本研究中，女性抽菸加上已戒菸者只佔 4%)，無法得到有效的樣本來分析。

## 六、骨質疏鬆與運動習慣

運動可透過肌肉的收縮對骨骼產生機械性的負荷 (mechanical loading) ，機械性負荷對於增進與維持骨骼的健全是必需的<sup>(120,121)</sup>。在 1999 年 Cheng 等人<sup>(122)</sup>的研究，將運動量分成低量(含日常生活起居及每星期 1 至 2 次的輕度運動)、中量(每星期 1 至 6 次有些氣促及發汗的運動)、重量(很厲害氣促及流汗的運動及競技性運動的常規訓練) ，發現只有 4%的人有每天運動的習慣，控制年齡及體重因素之多變項迴歸分析，BUA 值和運動量有顯著的相關( $p=0.032$ ) 。

在本研究中，不管是男女性在經常運動、少運動及不運動組其罹患骨質疏鬆的危險性並未有統計上的顯著差異，可能的原因是經常運動組並未從事足夠時間及量的負重式運動，所以在骨密度的增加上和運動組沒有顯著差異。

## 七、骨質疏鬆與喝牛奶習慣

牛奶因含有豐富的鈣質，所以被認為是補充鈣質增加骨質的食物。在 1994 年 Soroko 等人<sup>(123)</sup>針對 581 個停經後的白人婦女做研究，將年齡分成青少年(12 至 19 歲)、中年(20 至 50 歲)、中老年(50 歲過後) ，顯示在青少年及中年期有規律在飲用牛奶者，在脊椎、髖部(除了股骨頸)、橈骨幹(不含橈骨遠端) 可觀察到骨密度增加；所以在老年時，不管在海綿骨或皮質骨都有較高的骨質密度。

本研究發現男性每星期喝牛奶少於一杯者其罹患骨質疏鬆症的危險性大於每天喝牛奶多於一杯者，odds ratio 為 2.15 ( 95%信賴區間【1.09-4.24】) 且達統計上的顯著意義。但在女性中，每星期喝牛奶少

於一杯者與每天喝牛奶多於一杯者，罹患骨質疏鬆症的 odds ratio 為 1.43 ( 95%信賴區間【0.86-2.38】) 未具統計上之顯著意義。本研究資料只收集喝牛奶之現況，無法得知女性在青少年期之牛奶飲用量。

#### 八、骨質疏鬆與喝咖啡習慣

咖啡、茶及可樂，都是含有咖啡因的飲料。1995 年周等人<sup>(118)</sup> 的研究指出每天喝 3 至 4 百毫升的咖啡會增加約 10% 小便中鈣的排出量，而造成骨質的流失。在本研究中，無論男女性均未看出喝咖啡者罹患骨質疏鬆症之危險性增加，可能的原因是喝咖啡並非中國人之日常飲食習慣，且喝咖啡的量遠比西方人少，所以無法看出喝咖啡所造成的影響。

#### 九、骨質疏鬆與生產次數

少有文獻提到生產次數和骨質密度的關係。1995 年 Torgerson 等人<sup>(124)</sup> 在其研究生活型態，環境及內科疾病對婦女骨質高峰的影響，估計約有 20% 的成人高峰骨量受到環境因素的影響。在生活型態之因素則以有腕骨骨折之病史、現今抽菸者及流產的次數和骨質密度有關，且流產次數和腰椎骨密度有正相關存在。1996 年 Yamaga 等人<sup>(125)</sup> 使用超音波及骨頭代謝之生化標誌來為 18 位懷孕婦女及其產後恢復期做骨量變化之縱向研究，發現懷孕第三期時骨質密度會降低；餵母乳者雖比餵嬰兒配方有較活躍之骨骼代謝，但未發現有骨質密度降低的情形。在本研究中，生產次數小於等於 2 次之婦女其罹患骨質疏鬆症的危險性比生產次數大於 5 次之婦女來得低，其 OR 值為 2.40 ( 95%信賴區間【1.15-4.83】)，且有統計上的顯著意義，表示生育多胎之婦女具有較高罹患骨質疏鬆之危險性。

#### 十、骨質疏鬆與維生素 D 受器基因型之關係

Tsai 等人<sup>(126)</sup>在 1996 年臺灣的研究中指出有 155 位男性及 113 位停經前女性的樣本中, BB 基因型佔 0.4%、Bb 佔 6.7% 而 bb 佔 93%。1998 年 Shaw 等人<sup>(127)</sup>以國人維生素 D 受體對偶基因和骨質密度之關係研究中, 探討維生素 D 受器基因(VDRG) 之 RFLP 多形性是否可以預測中國人之骨質密度(使用 DEXA 測量)及骨質密度衰退率。使用 BsmI 限制酵素切割 VDRG, 共有 7 位(8%)為 BB, 11 位(12%)為 Bb 及 71 位(80%)為 bb。在女性組別, 雖然基因型為 BB 者其骨質密度低於 Bb 及 bb 者( $0.813\text{g}/\text{cm}^2$  vs.  $1.029\text{g}/\text{cm}^2$ ), 但經調整體格指數、年齡及停經三因素後, 未達統計顯著水準。在男性組別中, BB 基因型之骨質密度亦略低於其它基因型( $1.066\text{g}/\text{cm}^2$  vs.  $1.248\text{g}/\text{cm}^2$ ), 但在調整體格指數及年齡因素後, 其差異亦未達統計顯著水準。在本研究樣本中, BB 基因型佔 1.5%、Bb 佔 4.3%、bb 佔 94.1%, 若再分原住民與非原住民, 發現男性原住民沒有 B 對偶基因, 而女性原住民沒有 BB 基因型。可能的原因是本研究之樣本數不夠大, 或 BB 及 Bb 基因型在東方人種之分布本來就少。

## 第陸章、結論

本研究使用定量超音波機型及其骨質疏鬆定義，發現和平鄉居民骨質密度與年齡、身體質量指數、抽菸、男性之牛奶攝取量、女性生育次數有顯著統計相關，與生活型態之喝咖啡、喝酒、女性牛奶攝取量與運動情形之統計相關均不顯著。此外，本研究首次發現男性原住民沒有 B 對偶基因，而女性原住民沒有 BB 基因型，未來可進一步增加樣本數，以釐清原住民之維生素 D 受器基因和骨質疏鬆症之關係。

定量廣頻超音波骨密度測量儀為一可攜式，無放射性危害且可做為大量篩檢骨密度之工具。定量廣頻超音波骨密度測量儀測出之跟骨值和跟骨骨密度有高的一致性(  $r$  0.8-0.9 )。早期檢查出有骨質疏鬆性骨折危險之患者可預防骨折導致之後遺症及經濟損失。

## 重要專門詞彙集

- 雙胞胎研究(Twin study)：比較同卵雙胞與異卵雙胞胎間某一性狀之聚集現象以決定該性狀有無遺傳成份。
- 家族研究(Family study)：以家族為研究對象之單位(相對於以個人為單位)，以比較有無某一性狀病人之家族史或親疏間此性狀之相關性，來探討該性狀有無遺傳特質。
- 同型合子(homozygotes)：對某一特定基因，一個體具有一對完全相同之對偶基因。
- 異型合子(heterozygotes)：對某一特定基因，一個體具有一個野生種對偶基因及一個突變種對偶基因。

## 參考文獻

- 1.Cooper C, O'Neil T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. *Bone* 1993; 14:S89-97.
- 2.Tsai KS, Tai TY: Epidemiology of osteoporosis in Taiwan. *Osteoporosis International*. 1997 ; 7 Suppl 3: S96-8.
3. Chie WC, Yang RS, Liu JP, Tsai KS : High incidence rate of hip fracture in Taiwan : estimated from a nationwide health insurance database. *Osteoporosis Int*. 2004 ; May online.
- 4.Philips S, Fox N, Jacobs J, Wright WE: The direct medical costs of osteoporosis for American women aged 45 and older. *Bone*. 1988 ; 9:271-9.
- 5.Kanis JA, Pitt FA: Epidemiology of osteoporosis. *Bone*. 1992 ; 13 ( suppl): 7-15.
- 6.Cooper C, Campion G, Melton LJ III : Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteo Intern'l* 1992; 2:285-9.
- 7.Cummings SR: Are patients with hip fractures more osteoporotic ? Review of the evidence. *Am J Med* 1985 ; 78 : 487-94.
- 8.Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston, Jr, CC: Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model, and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res*. 1991 ; 6 : 561-567.
- 9.Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly P, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN & Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles, *Nature*. 1994; 367 284-7.
- 10.Cooper GS, Umbach DM: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res*. 1996 ; 11 : 1841-9.
- 11.林興中：骨質疏鬆症之成因。 *臺灣醫界* 1995 ; 38 : 34-38.
- 12.Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1991; 90:107-10.
- 13.Kanis JA : Osteoporosis and osteopenia. *J Bone Miner Res*. 1990; 5:209-211.
- 14.Kanis JA, McCloskey EV : Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone* 1992; 13(suppl): 1-10.
- 15.Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD : Preexisting fractures and bone mass predicted vertebral fracture in women. *Ann intern Med*, 1991; 114:919-23.

16. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller P, Wasnich RD : Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among nonblack, osteoporotic women. *Osteoporosis Int.* 1993; 3:120-127.
17. Black DM, Nevitt MC, Palermo L, et al : Prediction of new vertebral deformities. *J Bone Miner Res.* 1994; 9( suppl): 135. Abstract.
18. Philip DR : Osteoporosis, frequency, consequences, and risk factors. *ARCH intern Med.* 1996;156: 1399-411.
19. Chen, FP, Teng, LF, Soong, YK : Factors that influence spinal bone mineral density in postmenopausal women. *Taiwanese Journal of Obstetric Gynecological.* 1997 ; 36 (4), 117-23.
20. 蔡克嵩：停經婦女骨質疏鬆症之發生機轉。 *醫學繼續教育* 1995 ; 5(5) : 707-8.
21. 黃永彥：骨質疏鬆症—病態與預防對策。 臺北：合記圖書出版社 1998。
22. Laitinen K, Valimaki M: Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int* 1991 ; 49( suppl) : s70-3.
23. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kannel WB, Kiel DP: Alcohol intake and bone mineral density in elderly men and women. *The Framingham Study. Am J Epidemiol* 1995 ; 142 : 485-8.
24. Friday KE, Howard GA: Ethanol inhibits human bone cell proliferation and function in vitro. *Metabolism* 1991 ; 40 : 562-5.
25. Holbrook TL, Barrett-Connor E: A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ* 1993 ; 306 : 1506-9.
26. May H, Murphy S, Khaw KT: Alcohol consumption and bone mineral density in older men. *Gerontology* 1995 ; 41 : 152-8.
27. 顏兆熊：骨質疏鬆症(I)- 診斷與篩檢。 *當代醫學* 2003 ; 30 : 471-7。
28. Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC & Johnston CC. Genetic factors in determining bone mass. *Journal of Clinical Investigation.* 1973 ; 52 : 2800-8.
29. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN & Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adult: a twin study. *J Clin Invest* 1987; 80 706-10.
30. Christian JC, Yu PL, Slemenda CW & Johnston CC. Heritability of bone mass: a longitudinal study in aging male twins. *American Journal of Human Genetics* 1989; 44 429-33.
31. Slemenda CW, Turner CH, Peacock M, Christian JC, Sorbel J, Hui SL & Johnston CC. The genetics of proximal femur geometry, distribution of bone mass and bone mineral

- density. *Osteoporosis Int* 1996; 6 178-82.
32. Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM, & Wark JD. Bone density in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res* 1995; 10 1607-13.
33. Glinda SC, David MU. Are Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Bone Mineral Density ? A Meta-Analysis. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (12): 1841-9.
34. Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnstom CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
35. Riggs BL. Overview of osteoporosis. *West J Med.* 1991; 154:63-77.
36. Melton LJ III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995; 10: 175-7.
37. 陳世爵：骨質疏鬆症不是女性的專利。 *健康世界* 2003；206：17-9。
38. 劉俐婷：骨質疏鬆症之藥物治療新趨勢。 *臨床醫學* 2002；49：1-8。
39. 彭台珠，李明憲，張芙美，黃森芳，張惠君：定量超音波骨密度儀於社區護理篩檢活動使用之可行性。 *慈濟護理雜誌* 2002；1：56-63。
40. Shaw, C.K. An epidemiologic study of osteoporosis in Taiwan. *Annals of Epidemiology.* 1993；3(3)，264-71。
41. Tsai, K.S., Huang, K.M., Shieng, P.U., Su, C.T. Bone mineral density of normal Chinese women in Taiwan. *Calcif Tissue Int* 1991；48：161-6.
42. 張宏亮：老年人骨質疏鬆症與運動。 *國民體育季刊* 2001；30：39-49。
43. Greenspan SL, Bouxsein ML, Melton ME, Kolodny RT, et al：Precision and discriminatory ability of calcaneal bone assessment technologies. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (8):1303-13.
44. Blake, GW, Gluer, CC, Fogelman, I：Bone densitometry: current status and future prospects. *The British Journal of Radiology.* 1997；70:s177-86.
45. Krall EA, Dawson-Hughes B：Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1993；8：1-9.
46. Gueguen R, Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Pourel J, Siest G. Segregation analysis and variance components analysis of bone mineral density in healthy families. *J Bone Miner Res* 1995；10：2017-22.
47. Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD: The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: a study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res* 1996；11：530-4.

48. Flicker L, Faulkner KG, Hopper JL, Green RM, Kaymacki, Nowson CA, Young D, Wark JD: Determinants of hip axis length in women aged 10-89 years: a twin study. *Bone* 1996 ; 18 : 41-5.
49. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA : Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulation osteocalcin. *PNAS*. 1992 ; 89 : 6665-9.
50. Tokita A, Kelly PJ, Nguyen TV, Qi JC, Morrison NA, Risteli L, Risteli J, Sambrook PN, Eisman JA : Genetic influences on type I collagen synthesis and degradation: Further evidence for genetic regulation of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 : 78 ; 1461-6.
51. Garnero P, Arden NK, Griffiths G, Delmas PD, Spector TD : Genetic influence on bone turn over in postmenopausal twins. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 140-246.
52. Harris M, Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA: Genetic and environmental corrections between bone formation and bone mineral density: A twin study. *Bone*. 1998 ; 22 : 141-5.
53. Carmichael CM, McGue M : A cross-sectional examination of height, weight, and body mass index in adult twins. *Journals of Gerontology Series A Biological* B237-44.
54. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ : Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Human Biology*. 1995 ; 67 : 739-53.
55. Arden NK, Spector TD : Genetic influences on muscle strength, lean body mass, and bone mineral density: a twin study. *J Bone Miner Res* 1997 ; 12 : 2076-81.
56. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD : Genes control the cessation of a women's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 1875-80.
57. Kelly PJ, Nguyen T, Hopper J, Pocock N, Sambrook P, Eisman J: Changes in axial bone density with age: a twin study. *J Bone Miner Res* 1993 ; 8 : 11-17.
58. Melhus H, Kindmark A, Amer S, Wilen B, Lindh E, Ljunghall S : Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994 ; 344 : 949-50.
59. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christain J: Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 2130-4.

60. Kröger H, Mahonen A, Ryhänen , Turunen A-M, Alhava E, Mäenpää P : Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *Lancet* 1995 ; 345 : 1238.
61. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD: Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 1283-8.
62. Lim SK, Park YS, Park JM, Song YD, Lee EJ, Kim KR, Lee HC, Huh KB: Lack of association between vitamin D receptor genotypes and osteoporosis in Koreans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 3677-81.
63. Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, Huang Q, Van Daele PL, Van Duijn CM, Hofman A, BirkenHäger Jc, Van Leeuwen JP: A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 1241-8.
64. Stewart TL, Ralston SH: Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *Journal of Endocrinology*. 2000 ; 166 : 235-45.
65. Sano M, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Emi M, Shiraki M, Orimo H: Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1995 ; 217 : 378-83.
66. Kobayashi S, Inoue D, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo: Association of bone mineral density with polymorphisms of the estrogen receptor gene in post-menopausal women. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 306-11.
67. Sowers M, Willing M, Burns T, Deschenes S, Hollis B, Crutchfield M, Jannausch M: Genetic markers, bone mineral density and serum osteocalcin levels. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1411-9.
68. Hosoi T, Miyao M, Inoue S, Hoshino S, Shirake M, Orimo H, Ouchi Y: Association study of parathyroid hormone gene polymorphism and bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *Calcified Tissue International* 1999 ; 205-8.
69. Masi L, Becherini L, Colli E, Gennari L, Mansani R, Falchetti A, Becorpi AM, Cepollaro C, Bonnelli S, Tanini A, Brandi ML: Polymorphisms of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun* 1998 ; 248 : 190-5.
70. Taboulet J, Frenkian M, Frenjo JL, Feingold N, Jullienne A, de Vernejoul MC: Calcitonin receptor polymorphism is associated with a decreased fracture risk in

- post-menopausal women. *Human Molecular Genetics* 1998 ; 13 : 2129-33.
- 71.Ogawa S, Urano T, Hosoi T, Miyao M, Hoshino S, Fujita M, Shiraki M, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S: Association of bone mineral density with a polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene: PPAR gamma expression in osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 260 : 122-6.
- 72.Grant SFA, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I,Ralston SH: Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 site in the collagen type I alpha I gene. *Nature Genetics* 1996 ; 14 : 203-5.
- 73.Zmuda JM, Eichner JE, Ferrell RE, Bauer DC, Kuller H, Cauley JA: Genetic variation in alpha 2HS-glycoprotein is related to calcaneal broadband ultrawound attenuation in older women. *Calcified Tissue International* 1998 ; 63 : 5-8.
- 74.Dohi Y, Iki M, Ohgushi H, Gojo S, Tabata S, Kajita E, Nishino H, Yonemasu K: A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: the possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 1633-39.
- 75.Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, Gregersen N, Eriksen EF: A sequence variation: 713-8 delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone*. 1997 ; 20 : 289-294.
- 76.Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, Takagi Y, Okuizumi H, Kanematsu M, Hase M, Takai H, Harada A, Ikeda K : Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res*. 1998 ; 13 : 1569-76.
- 77.Grainger DJ, Heathcote K, Chiano M, Snieder H, Kemp PR, Metcalfe JC, Carter ND, Spector TD: Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Human Molecular Genetics* 1999 ; 8 : 93-97.
- 78.Murray RE, McGuigan F, Grant SFA, Reid DM, Ralston SH: Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone*. 1997 ; 21 : 89-92.
- 79.Tsukamoto K, Ohta N, Shirai Y, Emi M: A highly polymorphic CA repeat marker at the human interleukin 6 receptor( IL6R) locus. *Journal of Human Genetics*. 1998 ; 43 : 289-90.

80. Keen RW, Woodford-Richens KL, Lanchbury JS, Spector TD: Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone*. 1998 ; 23 : 367-71.
81. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue S, Kaneki M, Ouchi Y: Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res*. 1997 ; 12 : 1438-45.
82. Cauley JA, Smuda JM, Jaffe K, Kuller LH, Ferrell RE, Wisniewski SR, Cummings SR: Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk- the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 1999a ; 14 : 1175-81.
83. Kelly PJ, Morrison NA, Sambrook PN, Nguyen TV, Eisman JA: Genetic influences on bone turnover, bone density and fracture. *Eur J Endocrinol*. 1995 ; 133 : 265-71.
84. Taymans SE, Pack S, Pak E, Orban Z, Barsony J, Zhuang Z, Stratakis CA: The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: Genetic and physical VDR map. *J Bone Miner Res*. 1999 ; 14 : 1163-6.
85. Zee RYL, Myers RH, Hannan MT, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ, Lindpaintner K: Absence of linkage for bone mineral density to chromosome 12q12-14 in the region of the vitamin D receptor gene. *Calcif Tissue Int*. 2000 ; 67 : 434-9.
86. Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D: The presence of a polymorphisms at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 1850-5.
87. Ferrari S, Rizzoli R, Manen D, Slosman D, Bonjour JP: Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms ( FokI) and bone mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 925-30.
88. Eccleshall TR, Garnero P, Gross C, Delmas PD, Feldman D: Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D receptor gene and bone mineral density in premenopausal French women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998 ; 13 : 31-35.
89. Ensrud KE, Stone K, Cauley JA, White C, Zmuda JM, Nguyen TV: Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of fractures in older women. For the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1637-45.

90. Ralston SH: Do genetic markers aid in risk assessment? *Osteoporos Int* 1998 ; 8(Suppl) : 37-42.
91. Frost ML, Blake GM, Fogelman I: Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporosis Int* 1999; 10(6):441-9.
92. MaCue plc: Cuba clinical user manual. Issue 3. doc. 2000.
93. National Cholesterol Education Program Committee. Summary of the second report of the national cholesterol education program ( NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults( adult treatment panel II). *JAMA* 1993 ; 269(23) : 3015-23.
94. Darmawan J, Valkenburg HA, Wigley RD et al: The epidemiology of gout and hyperuricemia in rural population of Java. *The Journal of Rheumatology* 1992 ; 19(10) : 1595-9.
95. The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure ( JNC V). *Arch Inter Med* 1993 ; 153 : 154-82.
96. World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. Technical report series 646. WHO Geneva, 1985.
97. Melton, LJ. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992 ; 9 : 1005-1010.
98. 楊維仲、顧長生：骨質疏鬆症的預防和治療。 *基層醫學* 1995 ; 10 : 71-4.
99. 王天美、張成國、敖曼冠等人：國人正常骨質密度及骨質疏鬆症之預防。 *國防醫學* 1995 ; 21 : 384-7.
100. Nordin BE, Chatterton BE, Walker CJ, Wishart J: The relation of forearm mineral density to peripheral fractures in postmenopausal women. *Med J Aust* 1987 ; 146(6) : 300-4.
101. Hui SI, Slemenda CW, Johnston CC: Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Int Med* 1989 ; 111 : 335-61.
102. Coin A, Sergi G, Beninca P, Lupoli L, Cinti G, Ferrara L, Benedetti G, Tomasi G, Pisent C, Enzi G: Bone mineral density and body composition in underweight and normal elderly subjects. *Osteoporos Int*. 2000 ; 11 : 1043-50.
103. 張智仁：骨質疏鬆症之流行病學。 *醫學繼續教育* 1995 ; 5(6) : 811-3.
104. 楊再興：漫談骨質疏鬆症。 *健康世界* 1998 ; 149 : 85-9.

105. Melton LJ III. Hip fractures: a worldwide problem today and tomorrow. *Bone* 1993 ; 14( suppl) : s1-8.
106. Ho SC, Bacon WE, Harris T, Looker A, Maggi S: Hip fracture rates in Hong Kong and the United States. 1988 through 1989. *Am J Public Health* 1993 ; 83:694-7.
107. 張芙美, 賴惠玲, 張惠君, 彭台珠: 原住民社區以定量超音波篩檢骨質疏鬆症之現況分析. *慈濟護理雜誌* 2003 ; 2(1) : 34-41.
108. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel W: Alcohol consumption and hip fractures: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128 : 1102-10.
109. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, Puntila E, Huopio J, Saarikoski S, Alhava E: Risks of perimenopausal fractures—a prospective population-based study. *Acta Obstetricia Gynecologica Scandinavica* 1995 ; 74 : 624-8.
110. Stevenson JC: Pathogenesis: Prevention and treatment of osteoporosis. *Obstetrics & Gynecology* 1990 ; 75(4) : 36s-41s.
111. Daniell HW: Osteoporosis and smoking. *JAMA* 1972 ; 221 : 509.
112. Law MR, Hachshaw AK: A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997 ; 315 : 841-8.
113. Kiel DP, Zhang Y, Hana MT, Anderson JJ, Baron JA, Felson DT: The effect of smoking at different life stages on bone mineral density in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 1996 ; 6:240-8.
114. Krall EA, Dawson-Hughes B: Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 215-20.
115. Vogel JM, Davis JW, Nomura A, Wasnich RD: The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American Men. *J Bone Miner Res* 1997 ; 12 : 1495-501.
116. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE,: Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone* 2000 ; 27 : 429-36.
117. Hopper JL, Seeman E: The bone of female twins discordant for tobacco use. *NEJM* 1994 ; 330(6) : 387-92.
118. 周明顯: 再談骨質疏鬆症的預防與治療. *台灣醫界* 1995 ; 38(9) : 45-9.
119. Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekild L: Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 780-7.

- 120.陳惠城, 李志雄: 運動與骨質疏鬆症的關係. 中華體育 1995 ; 8(4) : 82-91.
- 121.張豐麟: 運動與骨質疏鬆症相關之探討. 中華體育 2002 ; 16(1) : 7-13.
122. Cheng S, Fan B, Wang L, Fuerst T, Lian M, Njeh C, He Y, Kern M, Lappin M, Tylavsky, Casal D, Harris S, Genant HK: Factors affecting broadband ultrasound attenuation results of the calcaneus using a gel-coupled quantitative ultrasound scanning system. *Osteoporos Int.* 1999 ; 10 : 495-504.
- 123.Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, Barrett-Connor E: Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 1994 ; 84 : 1319-22.
- 124.Torgerson DJ, Campbell MK, Reid DM: Life-style, environmental and medical factors influencing peak bone mass in women. *British Journal of Rheumatology* 1995 ; 34 : 620-4.
- 125.Yamaga A, Taga M, Minaguchi H, Sato K: Changes in bone mass as determined by ultrasound and biochemical markers of bone turnover during pregnancy and puerperium: a longitudinal study. *J of Clin Endocrinol and metabol* 1996 ; 81(2) : 752-6.
126. Tsai KS,Hsu SHJ,Cheng WC, Chen CK, Chieng PU, Pan WH: Bone mineral density and bone markers in relation to vitamin D receptor gene polymorphisms in Chinese men and women. *Bone* 1996 ; 19(5) : 513-8.
- 127.Shaw CK, Chen CH, Tzen KY: Vitamin D receptor alleles and bone mineral density of Chinese in Taiwan. *Tzu Chi Med J* 1998 ; 10:81-6.