

兒童氣喘抗發炎藥物新一代類固醇的新發展

馬偕兒童醫院過敏免疫風濕科主任

馬偕醫學院醫學系臨床副教授

台灣氣喘衛教學會榮譽理事長及學術委員會主任委員

台灣兒科醫學會過敏免疫風濕次專科委員會主任委員

徐世達醫師

當具有遺傳性過敏體質的新生兒，於出生後的六個月內，受到環境中其所遺傳到的致敏因素的誘發，會於其體內形成過敏性的免疫防禦機轉，而非正常的免疫防禦機轉。此過敏性的免疫防禦機轉一旦形成之後，若病兒環境中的致敏原沒有經由改善環境而加以適當的降低，則病兒會於其遺傳異常的各個器官組織(如支氣管、鼻腔、眼結膜、胃腸、及皮膚等)形成持續進行的過敏性炎症反應，並造成其組織學上之破壞，甚至造成器官組織永久性纖維化的形成。

目前的醫學研究已經證實即使在輕微的過敏氣喘病人的支氣管上皮內也有很多發炎細胞浸潤。此發炎反應除會造成氣喘兒呼吸道狹窄阻塞及敏感度大增外，在其發炎的氣道處尚可見肌纖維母細胞的增生和膠原纖維合成的增加等的支氣管週邊纖維化的形成。這些發現使我們體會到過敏氣喘病的早期診斷，改善環境，及早期使用抗發炎藥物來治療和預防此過敏性發炎反應持續進行，以遏止病兒產生慢性不可逆的器官組織纖維化傷害的產生是迫切須要的。故我們有必要隨時根據目前最新的過敏學研究報告，針對現在所研發成功並應用於臨床治療的各種氣喘病治療藥物尤其是**新一代類固醇的新發展**作一個新的評估，以便了解其最佳的使用方式與時機。

氣喘的藥物治療目的是用來恢復並且避免病人產生氣喘症狀、呼吸道氣流阻塞、過度敏感以及不可逆的氣道變形反應。治療氣喘藥物依據其主要作用機轉可區分為控制藥物(又稱長期預防藥物)和緩解藥物(又稱快速緩解藥物)兩大類。

控制藥物是必須長期每日使用的治療藥物，如此可使持續性氣喘病的病情得到控制並且維持長期的穩定。控制藥物包括抗發炎藥物和長效型的支氣管擴張劑。抗發炎藥物特別是吸入式皮質類固醇是目前最有效的控制藥物。抗發炎藥物可以

中止氣道的發炎反應，而且有預防和壓抑氣道發炎反應的作用。抗發炎藥物因此可以使氣喘病人惡化頻率減少，慢性症狀減少，肺功能進步，氣道過度反應降低，和生活品質獲得改善。控制藥物以往又稱為預防藥、防護藥、或維持的氣喘治療藥物。

緩解藥物則主要包含短效型的支氣管擴張藥物，它們可迅速地緩解氣喘病人的支氣管收縮現象及其伴隨的急性症狀，例如咳嗽、胸悶和喘鳴。緩解藥物又被稱為快速緩解藥物或急救藥物。支氣管擴張劑的主要作用乃是藉由放鬆氣道平滑肌來擴張氣道的內徑。雖然支氣管擴張劑可以改善或抑制支氣管的收縮作用以及相關的急性氣喘症狀，支氣管擴張劑並無法恢復氣道的過敏性發炎反應和高敏感度。某些長期的臨床研究已經顯示以抗發炎藥物來長期治療氣喘病，對氣喘症狀的長期控制，肺功能的改善，和氣道敏感度的降低比長期單獨以支氣管擴張劑來治療氣喘病的療效更佳。

目前使用中的兒童氣喘**抗發炎藥物**主要有類固醇、緩釋型茶鹼、咽達永樂 (cromolyn 鈉, SCG)、和白三烯調節劑 (Leukotriene Modifiers)等。其中以類固醇的療效最佳，它同時具備預防與治療的效果。本文主要要針對**兒童氣喘抗發炎藥物新一代類固醇的最新發展進行重點回顧**。

用來治療或預防兒童氣喘病發炎反應的抗發炎藥物中，最有效的要屬類固醇。類固醇可調節各種免疫或非免疫性的組織反應，且又可穩定肺部的微細血管循環。再加上近年來引進的噴霧吸入性類固醇，可避免掉其絕大多數的副作用，故目前對慢性輕微持續型到嚴重型的氣喘病人的治療上，類固醇已被大部分的學者建議成第一線的治療藥物，並且也被建議為間歇型氣喘病合併有惡化危險因子的必要選擇。

類固醇的作用機轉主要經由其進入體內後，循環至標的細胞，與細胞內接受體結合後被帶到細胞核內作用於細胞之染色體，進而誘發標的細胞產生新的 mRNA 和蛋白質，以發揮類固醇的各種生體作用。類固醇的另一主要作用則為可增加標的細胞 $\beta 2$ 交感神經接受體的合成數目及其穩定性，進而促進且加速了 β

2 交感神經興奮劑的氣管擴張作用。類固醇其他的作用，尚可以減少氣道微細血管的滲漏、氣道黏液腺的黏液產生以及各式各樣的抗過敏發炎作用。

臨床上最常使用的口服藥劑為 prednisolone；最常使用的靜脈注射藥物則為 hydrocortisone 和 methylprednisolone；而最常使用的噴霧吸入劑型則包括 Beclomethasone dipropionate、Budesonide、Fluticasone propionate 和 Ciclesonide。近年來由於噴霧吸入類固醇新製劑的局部抗發炎作用增加，系統清除率加速，經肝臟的第一次通過代謝率近乎完全，且生體獲得率大幅降低(吸入型類固醇根據生體獲得率的高低可以大分為四代：第一代吸入型類固醇生體獲得率大於 20%；第二代吸入型類固醇生體獲得率大約為 10%左右；第三代吸入型類固醇生體獲得率大約小於 1-2%；第四代吸入型類固醇生體獲得率則小於 0.1%)，使得依照過敏免疫學專科醫師處方，適當使用新一代吸入型類固醇的氣喘病人，幾乎不可能產生不當使用類固醇所造成的任何全身性或局部性的副作用。最近在台灣新上市的吸入型類固醇 Ciclesonide 的生體獲得率小於 0.5%為介於第三代與第四代的吸入型類固醇 Ciclesonide 本身為 prodrug 只會在呼吸道黏膜受到 esterase 酵素活化卻很少在口腔喉頭及胃腸道活化。而在呼吸道黏膜受到 esterase 酵素活化的 Ciclesonide 受可逆性脂化作用 (reversible esterification) 可以使作用時間延長至每天使用一次。再加上 Ciclesonide 的系統清除率快速，經肝臟的第一次通過代謝率近乎完全，所以 Ciclesonide 類固醇對使用者的副作用是所有吸入型類固醇藥物中最低的。根據 cochrane 2014 年的分析報告顯示各種不同的吸入型類固醇對孩童最受重視的生長影響是不同的，主要的影響皆出現於使用吸入型類固醇的第一年：budesonide 每年影響 1.1-1.2 公分身高；mometasone 每年影響 0.7 公分身高；fluticasone 每年只影響 0.43 公分身高，但是已經沒有統計學意義得區別；使用 ciclesonide 的氣喘病童則幾乎不影響身高。

Prednisolone 口服藥為目前最被廣泛使用的類固醇，若能每天於早上投與一次或更進一步地改成每兩天於早上服用一次，則其各種副作用會減至最小。當

氣喘病人使用類固醇，尤其是噴霧吸入劑型，達一至兩週以上後，對組織胺或 methacholine 刺激所產生的氣道高敏感性得以獲得一定程度的降低，此現象通常伴隨有顯著地夜間和凌晨喘鳴症狀的改善。使用個人控制氣喘發作最低有效劑量的噴霧吸入型類固醇(每天 100 微克的 Budesonide 或 100 微克的 Fluticasone 或 110 微克的 Mometasone 或 80 微克的 Ciclesonide 為目前已知的最低有效劑量)以維持氣喘病兒不產生臨床症狀持續達三個月以上，是有效且必要的預防性治療。噴霧吸入型類固醇(即使是每天使用 200-800 微克的 Budesonide)配合吸入輔助器的使用以及吸入噴霧劑後的漱口，很少造成氣喘病兒的副作用。罕見的副作用包括口腔念珠菌感染、聲音沙啞、或反射性咳嗽和支氣管收縮，經過給與抗黴菌藥以及適當地調整吸入噴霧劑的種類、用法和用量，病兒皆可獲得改善。

短期性高劑量類固醇(每天每公斤體重 1 毫克 Prednisolone)的使用於急性氣喘發作的病兒，不但可減少支氣管的發炎反應而且可以加強選擇性 β_2 交感神經興奮劑的療效，對病兒常有異想不到的救命效果。高劑量短時期的類固醇必要時使用二週之內，可立即停藥不必減量，當間歇性短時期使用時，即使每年長達四至十二週，除偶而對孩童的生長有些許影響外，很少產生其他副作用。反之，若不適當的使用類固醇(如與病人病情需要不符的超過時間或超過劑量的無節制使用)則會造成不必要的全身性副作用，包括生長遲緩、骨質疏鬆、Cushing 氏症候群、白內障、血糖代謝不穩和腎上腺功能受壓抑等現象。

吸藥輔助器的選擇

年齡群	最適當選擇	替代選擇
小於 4 歲	定量噴霧吸入劑(MDI)併用面罩式吸入輔助器	氣霧機併用面罩
4 至 6 歲	定量噴霧吸入劑(MDI)併用口吸式吸入輔助器	氣霧機併用面罩

大於 6 歲	乾粉化定量噴霧劑， 或呼吸啟動式定量噴霧吸入劑 (MDI)， 或定量噴霧吸入劑(MDI)併用吸入輔助器	氣霧機併用 口吸管
--------	--	--------------