

# 期待減少疾病活性及 糖皮質類固醇之合理使用

蔡世滋 花蓮慈濟醫院風濕免疫科醫師

## 天然及合成之糖皮質類固醇

每一腎上腺重約 4 公克，皮質 (cortex) 約佔 90%，由外而內分別為：

- 小球區 (zona glomerulosa, 約佔皮質 15%) 製造醛類脂醇 (aldosterone)
- 束狀區 (zona fasciculata, 佔皮質之 75%) 合成糖皮質類固醇 (glucocorticosteroid)
- 網狀區 (zona reticularis, 佔皮質 10%)，合成雄激素 (androgen)；雌激素 (estrogen) 有一小部份亦由束狀區及網狀區合成
- 下視丘-腦下垂體-腎上腺 (HPA) 回饋系統
- 晝夜節奏 (circadian rhythm)：最高血清濃度 (放射免疫分析法) 320 微克 / 百毫升 (ug/dL)，約在晨間 8 時；最低濃度 (約在 20:00 至 24:00) 約為最高濃度之 1/2 至 1/3 (低於 10 微克 / 百毫升)。

## 糖皮質類固醇生理效力

- 於壓力下提供能量
- 抑制多數器官之攝取葡萄糖 (除肝臟、心臟及腦部)

- 增加肝臟之糖質產生 (gluconeogenesis)
- 使胰島素作用鈍化
- 抑制脂肪分解 (lipolysis)
- 影響發炎及免疫學反應 (鈍化身體對感染原或外傷之反應)
- 影響心情改變
- 於高血鈣時降低血鈣值
- 於前傾因素存在下，強化胃酸分泌
- 抑制成長

## 刺激向腎上腺皮質素 (ACTH) 及皮質醇 (cortisol) / 氫皮質酮 (hydrocortisone) 分泌之情況有：

- 暴露於寒冷
- 低血糖
- 疼痛
- 感染
- 毒素
- 運動
- 憂鬱
- 飢餓
- 酒精中毒



## 內源皮質類固醇之藥物動力學

無壓力基礎分泌量：每日 8 至

375 毫克之皮質醇(cortisol 或 hydrocortisone, 每日 20 毫克 / 公尺 2 體表面積); 壓力下可達 200 至 500 毫克。血中 cortisol 90% 與蛋白結合; 75% 與「類固醇結合球蛋白」(corticosteroid-binding-globulin), 簡稱 CBG [亦名「皮質素運送蛋白」(transcortin)] 結合, 15% 與白蛋白結合。未結合之 cortisol 乃為調節 ACTH 分泌, 及回饋 HPA 系統之重要成分。

Cortisol 之血漿半衰期約為 70 至 90 分鐘, 於 24 小時內有 1% 未改變之 cortisol 自腎臟排出。於肝病、甲狀腺低能症、飢餓、懷孕、嬰兒及老年, 其廓清減低; 於高雌激素狀態、新生兒、嚴重之慢性病時, 其廓清增加。

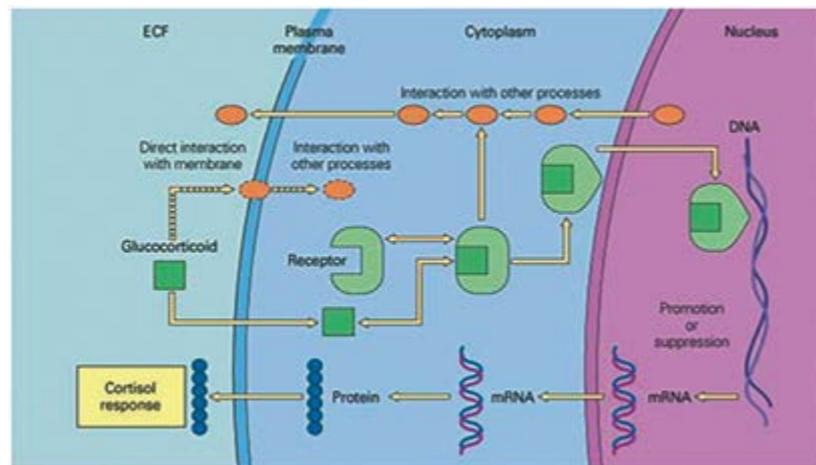
誘發肝臟之原漿微粒酵素(microsomal enzyme) 之藥物諸如: phenytoin、phenobarbital、secobarbital、aminoglutethimide、rifampin 等, 增加 cortisol 之廓清。至於 ketoconazole (肝酵素抑制劑) 則降低其廓清。

### 糖皮質類固醇之作用步驟

臨床上曾使用糖皮質類固醇之疾

病狀態

- (1) 原發性或續發性腎上腺皮質機能不全。
- (2) 風濕病變: 類風濕性關節炎, 急性痛風關節炎及骨關節炎。
- (3) 膠原血管病: 全身性紅斑狼瘡、多發性肌炎、威氏肉芽腫、巨細胞動脈炎。
- (4) 腎臟病: 腎小球腎炎、腎病徵候群。
- (5) 過敏病變: 血管水腫、蕁麻疹、接觸或異位性皮膚炎、過敏性鼻炎、多形性紅斑 (Steven-Johnson 徵候群)。
- (6) 呼吸疾病: 支氣管氣喘、惡性或播散性結核、吸入性肺炎、新生兒呼吸窘迫徵候群。
- (7) 皮膚疾病: 天皰瘡、大泡性疱疹皮膚炎、嚴重之乾癬。
- (8) 胃腸疾病: 潰瘍性大腸炎、Crohn 氏病、口炎性腹瀉。
- (9) 惡性腫瘤: 乳癌、白血病、淋巴瘤、化學治療誘發之嘔吐。
- (10) 肝疾病: 慢性活動性肝炎、亞急性肝壞死、酒精性肝炎。
- (11) 其他: 敗血性休克、血鈣過高症、器官移植、類肉瘤病 (sarcoidosis)、特發性血小板過低紫斑症 (idiopathic thrombocytopenic purpura)、溶血性貧血、多發性硬化症 (multiple sclerosis)、腦水腫。



### 外源皮質類固醇之藥物動力學

- (1) 類固醇均為具 21 個碳之分子, 而其生物學效力端在第 11 個碳位置上之羥基 (hydroxyl, 或稱氫氧基)。而 cortisone 及 prednisone 不具生物學效力, 需口服投予, 經肝臟轉換成 hydrocortisone 及 prednisolone 方具生物學效力。皮膚治療用之類固醇則均具 11-beta-hydroxyl (11 貝他羥基) 之活性型態。
- (2) 外源類固醇於血循環中 30 - 40% 未與蛋白結合。

### 生物組織用藥性 (Bioavailability)

1. 口服製劑之可用性取決於其胃腸道溶解及吸收進入血循環之速度。
2. 正常人口服 prednisone 或 hydrocortisone, 其生物組織用藥性為 50 至 100%, prednisolone 之血中濃度約在 1.3 至 3 小時到達尖峰。
3. 腸衣錠減低吸收率, 且與食物一齊服用時, 其生物組織用藥性有相當程度之下降。
4. Hydrocortisone 瀦留灌腸約吸收 30 至 90%。
5. 每 6 小時噴二下 beclomethasone 其每日總量可達 400 微克, 生理上約相當於每日 7.5 毫克之 prednisone。
6. 皮膚用製劑於年輕人、沐浴後使用 (可增加 5 倍之吸收)、塑膠包裹閉塞 (plastic wrap occlusion, 可增加 10 倍之吸收)、較薄皮膚 (眼瞼、陰囊、

前額)、損傷之皮膚等均增加吸收。

### 分佈 (Distribution)

1. 基本上類固醇為親脂性化合物, 廣泛分佈於體內。
2. Prednisolone 之「分佈體積」(volume of distribution) 為 0.35 至 0.7 升 / 公斤 (因高度蛋白結合, 故分佈體積小)。
3. Hydrocortisone 及 prednisolone 於低濃度時, 其蛋白結合為 80 至 90%。而於高濃度時, 則降為 60 至 70% (因 transcortin 結合部位已飽和, 游離藥物迅速擴散至周邊組織), 其分佈體積及不良反應增大。血清蛋白過低時, 其情況亦然。

### 半衰期 (Half-life)

1. 類固醇之劑量增大時, 其分佈體積與廓清率同時增加, 是以半衰期不變。例如 prednisolone 之半衰期為 2.6 至 5 小時, 雖然劑量增大, 而半衰期仍維持固定。而 hydrocortisone 之半衰期則與劑量有關 (自 1.2 至 1.8 小時, 但其臨床意義不大)。
2. 各種類固醇依其生物學半衰期 (抑制 ACTH 效力之久暫), 可區分為短效 (8 至 12 小時)、中效 (18 至 36 小時, 如 prednisolone、methylprednisolone 與 triamcinolone)、以及長效 (36 至 54 小時, 含 dexamethasone 及 betamethasone) 三類。任何藥物如劑量加大, 則對 ACTH 之抑制亦延長。

### 外源皮質類固醇之藥物動力學

廓清 (Clearance)

1. 經由肝臟羥基化 (hydroxylation) 代謝及結合 (conjugation)，只有 15% 未改變之類固醇藥物自腎臟中排出。
2. 血中濃度增加時，全身之廓清亦增加。
3. 低劑量之 Prednisolone 下，其廓清約為每小時 7 公升，而於高劑量時則可

增至每小時 12 公升。

4. 肝或腎衰竭、65 歲以上、同時使用 ketoconazole 或口服避孕藥者均降低類固醇之肝臟廓清。
5. 長期使用類固醇 (誘導酵素作用)、甲狀腺高能症，使用 phenytoin、rifampin 及 barbiturates 者，均增加類固醇之肝臟廓清。

### 各種類固醇藥物之比較

名稱及種類	血漿半衰期 (分鐘)	生物學半衰期* (小時)	相當劑量 (毫克)	相對效力		生理置換劑量 (毫克)
				糖皮質類固醇	礦物類固醇	
短效						
Hydrocortisone (cortisol)	80-90	8-12	20	1.0	1.0	30
Cortisone acetate	30	8-12	25	0.8	0.8	37.5
中效						
Prednisone	60	18-36	5	3.5-4	0.8	7.5
Prednisolone	200	18-36	5	4.0	0.8	7.5
Methylprednisolone	120-180	18-36	4	5.0	0.5	6
Triamcinolone	300	18-36	4	5.0	0	6
長效						
Dexamethasone	100-300	36-54	0.75	25-30	0	0.75-1.0
Betamethasone	100-300	36-54	0.60	25-30	0	0.75-1.0
Fludrocortisone				10	25-400	0.5-1.0

### 類固醇之不良反應

	每日給藥發生頻率	隔日給藥發生頻率
Cushing 身體特徵	常見	罕見
皮膚紫斑	常見	罕見
肌肉病變	罕見	未曾見
骨質減少及脊椎塌陷	不常見	罕見
缺血性骨壞死	不常見	罕見
葡萄糖不耐	常見	偶見
孩童成長阻滯	常見	未曾見
後囊下白內障	不常見	未曾見
易致感染	不常見	罕見
胃潰瘍及胃腸抱怨	常見	不常見
下視丘-腦下垂體-腎上腺軸抑制	常見	未曾見
血管炎	罕見	罕見

### 糖皮質類固醇之藥物交互作用

- (1) 增加糖皮質類固醇之代謝  
Barbiturates, phenytoin, rifampin, carbamazepine, aminoglutethimide
- (2) 減少糖皮質類固醇之代謝  
Cyclosporine, troleandomycin, erythromycin, estrogen, oral contraceptives, ketoconazole
- (3) 加劇糖皮質類固醇誘發之血鉀過低  
Amphotericin B, ethacrynic acid, furosemide, hydrochlorothiazide
- (4) 加劇糖皮質類固醇誘發之胃炎  
Aspirin, indomethacin, other non-steroidal anti-inflammatory agents, alcohol
- (5) 糖皮質類固醇誘發功效 (efficacy) 之減少  
Insulin, oral antidiabetic agents, vaccines, warfarin, salicylates

- (2) 血糖檢查 (特別有糖尿病家族史病患)
- (3) 腰薦椎 X 光檢查 (特別停經後婦女或已知骨質疏鬆者)
- (4) 高血壓或心臟血管病之病史及理學檢查
- (5) 精神病史
- (6) 眼壓 (特別糖尿病、重度近視、或有青光眼家族史病患)

### 減少類固醇不良代謝性效應之措施

- (1) 限制熱量攝取，以避免增加體重。
- (2) 限制鹽份之攝取，以減低高血壓、水腫及鉀流失。
- (3) 類固醇與制酸劑同時給予，或於用餐時服用。
- (4) 骨質減少之病患考慮補充鈣及維他命 D。
- (5) 如果可能，以隔日使用類固醇方式替代。如需每日使用，嘗試於晨間給予單一劑量 (每日所需總量)，寧可給短效或中效之製劑。

### 使用類固醇前之病患評估

- (1) 胸部 X 光及評估結核病之可能性