類固醇抗發炎新知與皮膚疾病運用

胡昆宜[1] 趙昭明[2] 張景勳[3] 羅慶徽[4]

前言

1950年諾貝爾醫學獎，由三位發現類固醇的風濕科醫師Hench、Kendall及Reichstein所獲得，之後類固醇的臨床運用已有五十多年的歷史，類固醇的角色有如刀之二刃，尤其基層醫師面對日漸劇增的皮膚患者，外用類固醇運用在皮膚學科是門很大的學問，也是有效治療皮膚炎的利器，但是對病患而言，卻是會產生恐懼的心態，所以如何讓病患安心接受外用類固醇治療，是非常重要的心理建設，這全賴基層醫師是否了解外用類固醇的作用及哪些部位適合的強度，以凸顯療效並降低副作用而達到最佳效果。

內生性類皮質糖(glucocorticoid)抗發炎基礎作用

1. 當人體不論是由何種壓力(受傷、感染、溫度變化、手術、驚嚇等)啟動了免疫系統，細胞激素(cytokines)及發炎物質(inflammatory mediates)不僅會活化週邊的疼痛接受器，將訊息傳至背根角(dorsal horn)，再藉由脊髓柱(spinal cord)上傳至視丘(thalamus)、下視丘(hypothalamus)及體感覺大腦皮質(somatosensory cortex);同時細胞激素和發炎物質也會經血流進入中樞神經系統直接活化下視丘，於是啟動了下視丘－腦下垂體－腎上腺皮質系統，簡稱HPA軸(Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis)。
2. 經由腦下垂體前葉所分泌的親腎上腺皮質素(ACTH)，會刺激腎上腺體皮質部的束狀區(zone fasciculata)產生氫氧基皮質酮(cortisol)，然後作用到細胞質性類皮質糖接受器(cytoplasmatic glucocorticoid receptor)；相對於只分佈在分泌性器官(腎臟、大腸、唾液腺、皮脂腺及汗腺)的礦物性皮質酮接受器(mineralocorticoid receptor)，生物體內所有的細胞幾乎都含有細胞質性類皮質糖接受器。結合後的複合物(cortisol-receptor complex)進入細胞核內與類皮質糖反應要素(glucocorticoid responsive element;一段特殊的調控DNA)發生作用，加上轉譯因子(transcription factors，如：nuclear

1 三軍總醫院 家庭醫學部 住院醫師
2 三軍總醫院 皮膚部 部主任
3 三軍總醫院 家庭醫學部 主治醫師
4 三軍總醫院 家庭醫學部 部主任
關鍵字：glucocorticoid、eczematous dermatitis

factor-κB)被抑制，於是誘使某段基因發生轉譯及轉錄，製造出抗發炎蛋白(anti-inflammatory proteins)；另一方面，複合物亦可在細胞質內發揮非基因作用(nongenomic effects)，直接活化抗發炎蛋白產生抗發炎效果。

3. 氫氧基皮質酮(cortisol)阻斷發炎的路徑，如果以抑制prostaglandin產生而言，約略分成三種方式：一種是產生Annexin I(一種抗發炎蛋白)直接抑制cytosolic phospholipase A2α(磷脂酶；轉換phospholipid成為arachidonic acid的酶)；另一種是促使mitogen-activated protein kinases(MAPKs)的磷酸塩酶(phosphatase)的活化，被磷酸化的MAPKs就無法去活化cytosolic phospholipase A2α；最後一種是抑制轉譯因子(transcription factors，如：NF-κB)的轉譯能力，避免細胞激素(cytokines)、趨化因子(chemokines)、細胞附著因子(cell-adhesion molecules)和cyclooxygenase2(COX-2；轉換arachidonic acid成為prostaglandin的酶)的產生。

外用類固醇(topical glucocorticoids)作用皮膚的特性：

1. 血管收縮(vasoconstriction)：造成真皮上層(superficial dermis)的微血管收縮，減少紅斑(erythema)發生。
2. 抗增生作用(antiproliferative effects)：外用類固醇能暫時干擾表皮細胞內去氧核糖核酸(DNA)的合成及有絲分裂，抑制表皮層的增生以減低表皮增厚。
3. 免疫抑制(immunosuppression)：有研究指出外用類固醇可以減少皮膚mast cells的數量，抑制嗜中性白血球的趨化作用(chemotaxis)及降低皮膚內巨嗜細胞(langerhans cells)的數量，此外也會影響細胞激素(IL-1, TNF-a,IL-8等)作用。
4. 抗發炎(anti-inflammatory effects)：藉由抑制cytosolic phospholipase A2α(磷脂酶)及cyclooxygenase 2 (COX-2)，減低前列腺素(prostaglandin)的產生。

外用類固醇強度分類：

在1952年首度運用於皮膚的外用類固醇是氫化可體松(hydrocortisone)，並利用脂化作用製造出更具親脂性的外用類固醇，能更迅速進入細胞質內與接受器作用；當臨床上發現其療效後，開始在氫氧基皮質酮(cortisol)的功能基(function group)上，結合氟分子(fluorine)、氫氧基離子(α-hydroxyl)或甲基離子(α-methyl或β-methyl)來做藥物特性的改變，以增加藥物強度，然而更大的副作用也隨之而來；臨床上，發現外用類固醇造成微血管收縮程度與抗發炎強度有相關性，於是在雙盲臨床試驗下，依據造成微血管收縮程度分成七級(表一)，第一級最強，第七級最弱，即使相同藥膏，型態不同也會有不同等級，表中並依中央健

表一

第一級（超強效）				
學名	商品名	濃度	劑型	健保價(元)/5公克
Betamethasone dipropionate	Septon	0.05%	ointment	35.4
Clobetasol propionate	Dermovate	0.05%	cream/ointment	58
第二級（強效）				
學名	商品名	濃度	劑型	健保價(元)/5公克
Fluocinonide	Topsym	0.05%	cream/ointment	70
Mometasone furoate	Elomet	0.1%	ointment	87
第三級（強效）				
學名	商品名	濃度	劑型	健保價(元)/5公克
Betamethasone dipropionate	Betasone	0.05 %	cream	16.2
Fluticasone propionate	Cutivate	0.005%	ointment	143(15公克)
第四級（中效）				
學名	商品名	濃度	劑型	健保價(元)/5公克
Betamethasone valerate	Rinderon-V	0.06 %	cream	42
Mometasone furoate	Elomet	0.1 %	cream	80
第五級（中效）				
學名	商品名	濃度	劑型	健保價(元) /5公克
Fluticasone propionate	Cutivate	0.05 %	cream	68
Hydrocortisone butyrate	Locoid	0.1 %	cream	111
第六級（弱效）				
學名	商品名	濃度	劑型	健保價(元) /5公克
Clobetasone butyrate	Eumovate	0.05 %	cream	55
Triamcinolone acetonide	Sunbin	0.1 %	cream	13.3
第七級（弱效）				
學名	商品名	濃度	劑型	健保價(元) /5公克
Hydrocortisone acetate	Cort.S	1 %	ointment	8.6

資料來源：引自參考資料3及5

保局網站查詢出每種藥物的健保價，以便基層醫師做藥膏選擇。

影響外用類固醇療效的因素

除了類固醇的強度外，影響效用的因素有下列四點，表二並呈現外用類固醇對於皮膚病特定部位的反應：

1. 類固醇濃度：增加濃度確實會增加抗發炎強度，但關係不是線性比例呈現，比方把hydrocortisone（第7級）濃度從1%提升至10%，其強度也只能增加4倍左右，以betamethasone valerate（第4級）為例，文獻指出不論0.1%或1%在一定成效後，都會呈現停滯效用(plateau effect)。
2. 角質層的保濕程度及厚度：使用在足夠保濕的皮膚上，外用類固醇有最佳的穿透能力與被吸收效果，所以建議洗完熱水澡後擦拭，另外用保鮮膜捆裹病灶部位，會增加角質層保溼度而

提昇吸收能力約10倍左右，此法用於肢體的末端部較實際，不過要預防在密封情況下發生繼發性感染；相同地，發炎及裸露的皮膚吸收能力較佳，質層愈厚的皮膚，藥膏的穿透能力愈差，臉部的角質層最薄，腋下、胯下等屈曲處次之，軀幹及四肢再次之，手掌、腳掌與頭皮最厚。研究指出外用類固醇穿透眼皮的能力是前額的4倍，手腳掌的36倍，所以用在臉部、鼠蹊部、腋下及生殖器皮膚的外用類固醇，強度要比手腳掌弱，因此臉部的濕疹宜用6或7級的外用類固醇，而手掌、腳掌的濕疹則需1-2級的藥膏。另外要特別留意，胯下、腋下等屈曲部位由於有較高的溫度及濕度，會產生類似密封的效應而增加藥物吸收效果，宜盡量用到5級以後強度的外用類固醇。

3. 藥膏型態：一般市面常見外用藥膏可粗分成軟膏(ointment)及乳膏(cream)兩種；軟膏是脂肪性基質摻入些水，理論上軟膏的皮膚密封效果較佳，所以在相同的濃度下會比乳膏強效，然而，選擇藥膏型態仍然以皮膚本身特性以及病患喜好為主，如：軟膏適用於較乾及角質較厚的皮膚，但病患對於乳膏較能接受。另外，外用藥水(lotion)的皮膚密封性最低，較適用於有毛髮的部位。
4. 複方藥膏：加入水楊酸(salicylic acid)或尿素(urea)可使角質層溶解，使類固醇更容易被皮膚吸收而增強效果，這種複方藥膏適用於過度角質化的疾病，如：乾癬或腳底部足癬。

使用外用類固醇原則

門診的皮膚病幾乎一半以上都需要外用類固醇治療，尤其以濕疹性皮膚炎(eczematous dermatitis)最廣泛使用，濕疹性皮膚炎又可分為內因性(endogenous)及外因性(exogenous)兩種，內因性濕疹常見有汗疱疹(dyshidrotic eczema)、脂漏性皮膚炎(seborrheic dermatitis)、異位性皮膚炎(atopic dermatitis)等，汗疱疹病灶在手部及腳部可使用較強外用類固醇(如：1-3級)，而脂漏性皮膚炎使用4-7級即可，異位性皮膚炎因需長期塗抹，原則上儘量以4

表二 外用類固醇對皮膚的反應

強反應	中度反應	弱反應
Psoriasis (乾癬：對磨部) Atopic dermatitis (異位性皮膚炎：小孩) Seborrheic dermatitis (脂漏性皮膚炎) Intertrigo (對磨疹)	Psoriasis (乾癬：體部) Atopic dermatitis (異位性皮膚炎：成人) Nummular eczema (錢幣狀濕疹) Lichen simplex chronicus (慢性單純性苔蘚化)	Palmoplantar psoriasis (乾癬：手腳掌) Dyshidrotic eczema (汗皰疹) Pemphigus(天疱瘡) Allergic contact dermatitis (過敏接觸性皮膚炎)

資料來源：引自參考資料3及5

級以後的類固醇為主，強度愈輕愈好。平常外因性濕疹則以過敏接觸性皮膚炎(allergic contact dermatitis)及刺激接觸性皮膚炎(irritant contact dermatitis)為主，使用的外用類固醇大都以4-5級的強度為主。雖然無臨床實證，但大部份外用類固醇的說明書，仍建議一天2次擦拭，有時可增加到3-4次，同時要告知病患，使用量不可太多，薄薄一層即可，在療效穩定的情形下，可以延長擦藥的間隔時間，以減低副作用及急速免疫反應(tachyphylaxis)的形成，所謂tachyphylaxis就是皮膚對於類固醇反應，在長期擦拭下產生耐受性(tolerance)；至於藥膏選擇的目的，是要讓皮膚趨近於中性，使乾性皮膚變濕，讓濕性皮膚變乾，所以有脫屑的皮膚病灶可用軟膏，加點水楊酸更可增加療效，但常會聽到病人抱怨皮膚顯得太油膩；潤膚膏(emollient)本身含足夠的凡士林油(petrolatum)，用於皮膚不會比軟膏油膩，患者在舒適的考量下較能接受，乳膏則是水劑裡含有懸浮油脂，較軟膏容易擦拭，其含有乳化劑(emulsifier)及防腐劑(preservative)有時會造成接觸性皮膚炎反應，至於治療小孩及老人的皮膚，要使用低強度類固醇及拉長使用頻率，因為外用藥膏穿透小孩薄皮膚及老人萎縮皮膚的能力，比正常成人皮膚佳。

使用外用類固醇注意事項

自從強效的外用類固醇不斷被研發出來後，副作用的產生也越來越多，其中以皮膚萎縮(atrophy)及萎縮紋(striae)最常見，易發生在長期使用外用類固醇的部位，或汗腺發達及密封性好的部位(如：鼠蹊部、腋下)，藥膏塗抹長達一個月之久的部位，易發生皮膚萎縮，研究指出第4級類固醇(0.1% betamethasone valerate cream)塗抹於正常皮膚，一天2次持續兩個月，則皮膚厚度會減低20%左右，停止塗抹一段時間後會自動恢復，但萎縮紋即使停用藥膏也難以恢復，至於類固醇相關的痤瘡(steroid acne)常在臉部、胸部及背部以膿皰(pustule)形式出現，停用外用類固醇擦拭也會改善口圍及眼圍皮膚炎(perioral and periocular dermatitis)與酒渣鼻(rosacea)的病況，紫斑(purpura)則較易在薄皮膚出現，至於全身性的影響(HPA axis suppression)則較少發生，小孩較會因為外用類固醇長期使用而抑制生長(growth retardation)，如果臨床醫師懷疑時，可以檢測早晨血液中的cortisol是否降低，因為正常體內，清晨血中cortisol的濃度最高，半夜降到最低，隨後刺激親腎上腺皮質素(ACTH)分泌，讓腎上腺於清晨釋放出更多的cortisol。

結語

皮膚科是一門看似簡單卻是精深的學科，基層醫師常會以外用類固醇來面對各式各樣皮膚病灶，或直接以三合一藥膏(類固醇＋抗生素＋抗黴菌)來治療，縱使臨床病灶有所進展，但對於疾

病預後卻無法有效掌握。所以，如何運用外用類固醇的強度，如何避免副作用發生，實為基層醫師需了解的範疇。

參考資料

1. Rhen T, Cidlowski JA:Antiinflammation action of glucocorticoids－new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23.
2. Valencia IC, Kerdel FA:Topical Glucocorticoids. In: Fitzpatrick's dermatology in general medicine, 6th ed. New York, McGRaw-Hill.2003:2324-27.
3. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D: Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, McGRaw-Hill.2005.
4. Guyton AC, Hall JE:Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders, 2006:944-60.
5. 中央健保局網站，快捷查詢，健保用藥品項查詢， http://www.nhi.gov.tw/inquire/query1.asp?menu=1&menu_id=8。

下期預告

醫學新知	子宮頸癌與人類乳突病毒	黃清意、賴世偉、吳明蒼
社區醫學	急性化膿性扁桃腺炎	阮亮綺、賴世偉
家庭醫業	末期病人的靈性照顧與善終	曾愉芳、杜明勳、陳如意
家庭醫業	漫談皮膚癢	吳逸帆、林光洋、黃惠娟、郭冠良、吳岱穎
醫學新知	臍帶血保存與應用之簡介	胡信豪、蔡崇煌、周俊德、林高德
家庭醫業	老年人的維他命B_{12}缺乏	林宜璁、劉瑞瑤、黃信彰