

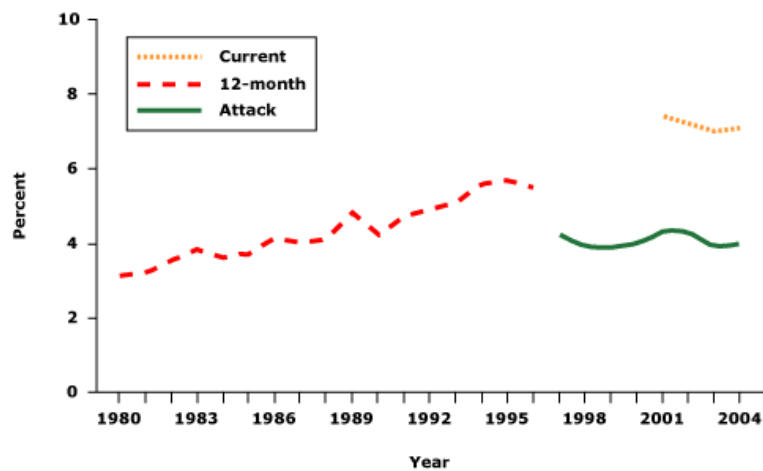
Leukotriene Modifiers 在慢性氣喘的治療角色

李俊德 陳宏毅

一、前言

氣喘是全世界最常見的慢性疾病之一。據估計，目前全世界約有 3 億人口罹患氣喘，一般相信可能罹患氣喘的人口數目字會更多。另外，氣喘也是第一世界國家中兒童最常見的慢性疾病。在美

國，1980-2004 年所有有關氣喘盛行率的報告彙整後，可以看到盛行率一直在攀升，到了 2004 年氣喘的盛行率大約在 7% 左右。(如圖一)



圖一 美國 1980-2004 年氣喘盛行率報告

Ref: (參考文獻：

http://www.utdol.com.lib.skh.org.tw:81/online/content/image.do;jsessionid=C61206B964A1CF36EAA84575D56242B8.0605?imageKey=pedi_pix/preval56.htm&title=Prevalence rate asthma)

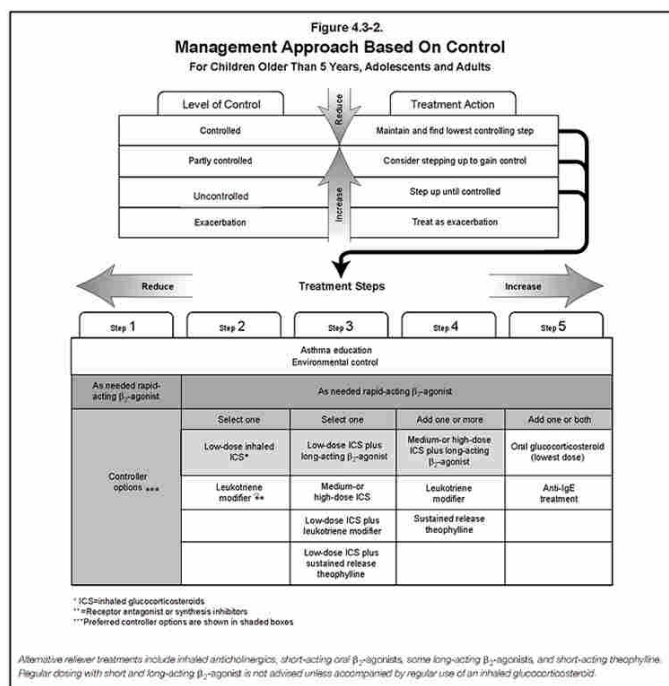
二、慢性氣喘的治療

根據 GINA 治療指引指出治療慢性氣喘的藥物包括以下幾種：

1. Systemic glucocorticoids：口服類固醇是最有效的氣喘控制藥物，但在使用幾個月至幾年後都會發生許多副作用，在使用口服類固醇時都會選擇最低的治療劑量，以避免副作用的發生。
2. Inhaled glucocorticoids (IGC)：吸入型類固醇對於氣喘的病患有很好的抗發炎效果，可以降低氣喘的症狀，譬如改善尖峰呼氣流速、肺活量和生活品質。
3. Combination inhaled GC/LABA(Long acting beta agonists)：在嚴重氣喘患者可以考慮加上長效型的 β 致效劑以減少急性的發作。
4. Leukotriene Modifiers：屬於選擇性的抗發炎藥物，不會產生類固醇的副作用。

5. Theophylline：有抗發炎、免疫調節和支氣管鬆弛的作用，可能可以當作預防氣喘的藥物，但相關的證據仍顯不足。
6. Chromones：有穩定肥大細胞的作用，對輕度至中度的氣喘效果較好。

以上是氣喘的治療藥物，其中 Leukotriene Modifiers 是唯一具有選擇性的抗發炎藥物，在 Global Initiative for Asthma (GINA)2008 所發表的準則中(如圖二)仍以 IGC 為主，Leukotriene Modifiers 扮演著 IGC 替代藥物或是可以降低 IGC 劑量的角色。有研究顯示，Leukotriene Modifiers 併用 IGC 可以降低 IGC 的劑量，也能達到同樣的效果，但仍需要更多研究的支持。



圖二 Global Initiative for Asthma (GINA)2008 治療指引

三、白三烯(Leukotriene)

白三烯(Leukotriene)是一種重要的發炎前驅物質，有許多的證據證實 Leukotrienes 在氣喘發病機轉中所扮演的角色，因此，能夠抑制

Leukotrienes 合成或是抑制 Leukotrienes 作用的藥物都可以拿來治療氣喘。Leukotriene Modifiers 是新一類的氣喘治療藥物，也是第一個針對特異物質的標靶治療藥物。

Leukotrienes 的生合成是由 phospholipids 經過 5-Lipoxygenase (5-LO)和 5-LO activating protein (FLAP)的催化後形成一個不安定的中間產物 leukotriene A4 (LTA4)，之後再轉化成 cysteinyl leukotrienes (CysLTs) and leukotriene B4 (LTB4)

這兩個不同類型的產物。其中 CysLTs 包含了 LTC₄ 和其衍生物(LTD₄、LTE₄)，而這些就是在氣喘過敏反應中扮演重要角色的 eosinophils 和 mast cells 所製造出 Leukotrienes 最多的類型 (basophils 和 macrophages 也會製造)。

LTC₄ 在製造出來後會經過一個特別的細胞膜通道釋放至細胞外，部份轉換成 LTD₄、LTE₄ 並與接受體 CysLT1 和 CysLT2 結合後導致平滑肌收縮和長期的支氣管收縮，而 CysLTs 也因為這些作用被稱作是「緩慢的過敏反應物質」。CysLT1 的作用跟氣喘比較有相關性，例如支氣管收縮，粘液分泌，水腫，CysLTs 與 CysLT1 結合力的

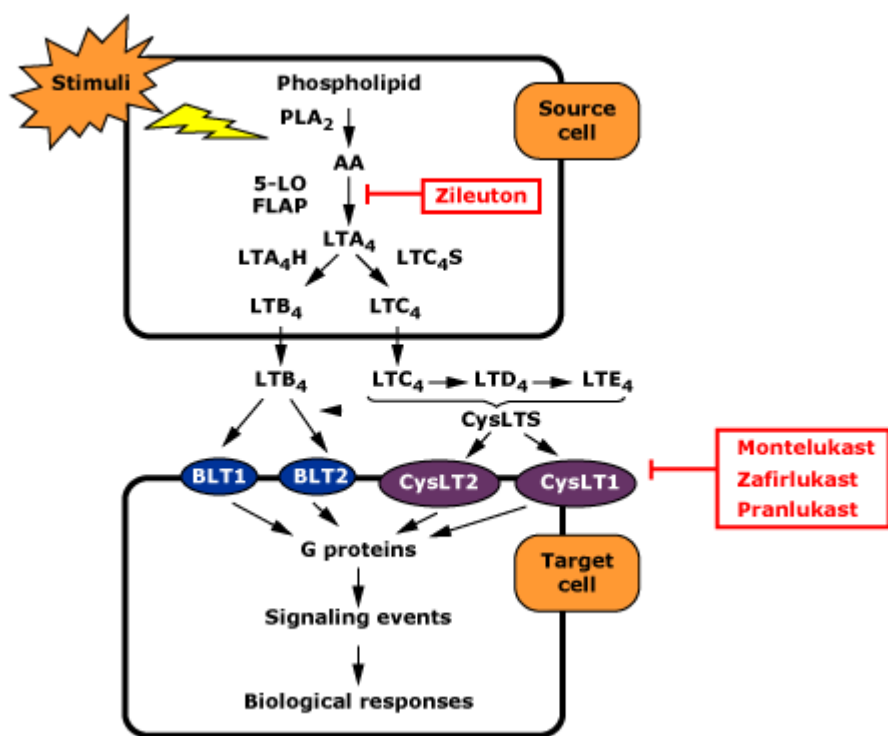
小依序為 LTD₄>LTC₄>>LTE₄。另外 CysLT2 作用跟氣喘較無相關性，可能是作用在血管內皮細胞而導致水腫。LTB₄ 被製造出來後也會從細胞中釋出與標的細胞的接受體 BLT1 和 BLT2 結合，LTB₄ 主要的生物活性是藉由與 BLT1 結合導致 neutrophils 和 eosinophils 聚集，另外也會讓

mast cell progenitors、CD4+、CD8+ T-lymphocytes 和 CD8+ T-cells 等聚集，在動物模型中得知 LTB₄/BLT1 與過敏反應的發展有關。LTB₄ 與 BLT2 的親和力較低，目前還不知 BLT2 在氣喘發炎反應上的作用為何。

四、Leukotriene Modifiers 與其作用機轉

Leukotriene Modifiers 主要有兩種作用機轉(如圖三)，第一種是 5-Lipoxygenase Inhibitor，是作用在 5-Lipoxygenase 而阻斷 CysLTs 的生合成，藥物有 Zileuton (Zyflo[®])。第二種是 Leukotriene Receptor Antagonist 則是藉由結抗接受體 CysLT1 和 CysLT2 而減少 CysLTs 的作用，藥物包括

Zafirlukast (Accolate[®])、Montelukast (Singulair[®])、Pranlukast (Onon[®])。Leukotriene Modifiers 的比較如表一所示。Leukotriene Modifiers 雖然作用機轉有些不同，但在臨床的療效則是相似的，其中 Zileuton 則是因為肝毒性的關係而在臨床上的使用有所限制。



圖三、 Leukotriene Modifiers 作用機轉

Ref:(參考文獻：

[http://www.utdol.com.lib.skh.org.tw:81/online/content/image.do;jsessionid=C61206B964A1CF36EAA84575D56242B8.0605?imageKey=alle_pix/leukot2.htm&title=Leukotriene modifiers\)](http://www.utdol.com.lib.skh.org.tw:81/online/content/image.do;jsessionid=C61206B964A1CF36EAA84575D56242B8.0605?imageKey=alle_pix/leukot2.htm&title=Leukotriene%20modifiers)

表一、Leukotriene Modifiers 藥物比較

學名	Zileuton	Zafirlukast	Montelukast	Pranlukast
商品名	Zyflo [®]	Accolate [®]	Singulair [®]	Onon [®]
分類	5-Lipoxygenase Inhibitor	Leukotriene Receptor Antagonist		
規格	600mg(extended release tablet)	10mg/tab; 20mg/tab	4 mg (chewable tablet or oral granules); 5 mg (chewable tablet); 10 mg (tablet)	112.5mg/cap
FDA 核准適應症	Asthma	Asthma	Asthma Exercise-induced asthma; Perennial allergic rhinitis Seasonal allergic rhinitis	無(日本藥品)
使用劑量	<12 years : 不建議使用 ≥12 years : 1200mg BID	<5 yeears : 不建議使用 5-11 years: 10 mg BID ≥12 years: 20 mg BID	2-5 years: 4 mg QD 6-14 years: 5mg QD ≥15 years: 10mg QD (taken in the evening)	兒童：不建議使用 成人：225~450mg BID
調整劑量	肝指數大於最大值三倍以上不可使用	無	無	老年人：112.5mg BID (建議)
懷孕分級	C	B	B	
Onset	0.5 hr	0.5 hr	3-4 hr	1 hr
哺乳	不建議哺乳			
Duration	5-8 hr	12 hr	Up to 24 hr	8-10 hr
T1/2	大約 3 hr	10 hr	2.7-5.5 hr	1.7-9 hr
Effects of Food	Cmax 增加 27% (不須與食物間隔)	降低 40% (飯前一小時或飯後兩小時服用)	5 mg 降低 73%到 63% 10 mg 不影響	可能增加或減少
健保給付規範	台灣無上市	1.限用於成人「輕度至中度持續支氣管哮喘」疾患。 2.病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率及 PER 值之變化。 3.每月最大量限六十粒。 4.本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用。	1.限用於六歲以上之小兒及成人「輕度至中度持續性支氣管哮喘」疾患。(4mg 限用於二歲~五歲嬰幼兒) 2.病歷上應詳細記載上個月發作次數、頻率及 PER 值之變化。(4mg 不須記載 PER 值之變化) 3.每月最大量限三十粒。 4.本品項不得與 cromoglycate 或 ketotifen 併用。	台灣無上市

五、副作用

Leukotriene Modifiers 的副作用大致相同，最常見的是頭痛，其他包括頭暈、疲勞、疼痛、發燒、消化不良、腸胃道不適、肝功能指數(AST、ALT)上升、無力等。另外，Zafirlukast 會有肌肉疼痛，

Montelukast 會有牙痛、咳嗽、鼻塞、鼻出血、鼻竇炎、上呼吸道感染及失眠。Zileuton 會有肝毒性、肌肉疼痛、上呼吸道感染、鼻竇炎及咽喉疼痛。

FDA在2008年3月7日針對 Montelukast(Singulair®)發布警訊提醒醫療人員及病患,使用該氣喘治療藥物可能導致病患的行為改變,甚至有自殺的可能,應加強對用藥病患是否有行為改變或自殺傾向等異常行為的監測。2009年7月發布的警訊則是針對所有的 Leukotriene Modifiers可能導致神經精神學方面的不良反應,症狀包括煩躁不安、侵犯行為、焦慮、妄想錯覺、異常夢境、失眠、易怒、坐立不安,甚至有自殺傾向或行為等。

所有的 Leukotriene Modifiers 都有可能會發生一個嚴重的副作用叫做 Churg-Strauss syndrome(CSS),一般也會叫作過敏性肉芽腫和血管炎。這是一個多系統的疾病,症狀包括過敏性鼻炎、氣喘和顯著的週邊血液嗜酸性白血球增

多。最常涉及的器官是肺臟,其次是皮膚,但也可能波及到任何器官。CSS 是一種罕見的疾病,因為難以診斷所以很難估計其發生率,但在嚴重的血管炎患者中有大約 10%可以診斷出 CSS。CSS 的病因目前還不清楚,現在比較傾向是自體免疫的疾病。在 Leukotriene Modifiers 引發 CSS 的案例中 Leukotriene Modifiers 到底扮演什麼樣的角色目前還是有爭議的,但在這些案例中可以整理出以下兩種較有可能是 Leukotriene Modifiers 所引起 CSS 的情況:第一種是當治療上的需要將 Glucocorticoid 的劑量降低轉至 Leukotriene Modifiers 而讓 CSS 症狀更加明顯。第二種是病患未被診斷 CSS 卻有 CSS 的相關症狀,在使用 Leukotriene Modifiers 治療後症狀不但無法控制反而讓 CSS 的症狀更加明顯。CSS 的治療是以 Systemic glucocorticoids 為主,無法控制時可考慮使用 Cyclophosphamide、Azathioprine 或靜脈注射高劑量的免疫球蛋白。

六、參考資料

1.Uptodate : Agents affecting the 5-lipoxygenase pathway in the treatment of asthma

Treatment of severe asthma in adolescents and adults

Zileuton: Drug information

Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis)

Zafirlukast: Drug information

Montelukast: Drug information

Theophylline use in asthma

2.行政院環境保護署--氣喘病的盛行率 2007 / 12 / 27

<http://www.epa.gov.tw/ch/aioshow.aspx?busin=228&path=4068&guid=5ff7236a-b5fb-4749-99f0-471a811cf872&lang=zh-tw>

3.台灣氣喘衛教協會--氣喘病的全球人負擔 2008 / 01 / 22

http://www.asthma-edu.org.tw/asthma/member1_b.aspx?itemID=20080122062532

4.Zileuton added to low-dose inhaled beclomethasone for the treatment of moderate to severe persistent asthma. Respiratory Medicine. 101(6):1088-96, 2007 Jun.

5.Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2008 (Update). Global Initiative for Asthma

