

類風濕性關節炎治療-非生物性藥物

～ 傅慧珣/阮盈萍 藥師 ～

前 言

類風濕性關節炎 rheumatoid arthritis (RA) 是一種慢性(指症狀必須持續超過 6 週以上)、持續性、多發性(侵犯指關節數目超過四個以上)的自體免疫疾病，一旦體內的免疫系統失常，便會開始自我攻擊正常組織，造成關節疼痛、腫脹、發炎，進而使關節變形，除了侵犯關節外，也會影響全身各個組織器官。

在台灣約有十萬人口患有類風濕性關節炎，好發於 30~50 歲間，其中以女性病人居多，約為男性的三倍。

臨床症狀與併發症

類風濕性關節炎初期症狀主要發生在關節及皮膚，例如：早上起床產生關節疼痛腫脹至少 1 小時以上、關節處發紅並有灼熱感、且手部關節及膝關節之病症常對稱性出現、皮膚下出現風濕性結節。還有可能出現全身性的症狀，例如：疲勞、食慾不振、體重下降、貧血、肌肉痛、輕微發燒。

除以上症狀外，依病程進展也可能對其他身體組織產生影響，像是神經病變、鞏膜炎、內分泌失調、脾臟腫大、血管炎、骨質疏鬆等等；另外在臟器方面，包含心臟、肺臟、腎臟也可能產生病變及發炎現象，或相關併發症的發生。

診 斷

美國風濕病學院(American College of Rheumatology, 簡稱為 ACR)於一九八七年集合專家擬定了一套簡單而準確的診斷標準(參見表一)。其中第一至四點必須存在 6 星期以上。如果一個病人符合表一所列七點中的四點以上，就可被認定患有類風濕性關節炎。

表一: ACR 類風濕性關節炎的診斷標準

標 準	定 義
1. 晨間僵硬	關節僵硬大於 1 小時
2. 三個或以上的關節區發生關節炎	至少 3 個關節區同時存在，關節旁的軟組織腫大或關節內有關節液
3. 手部關節炎	在手部的近側指骨關節、指骨掌骨關節、腕骨間關節至少一處發生關節炎
4. 對稱性關節炎	同一關節區的左右關節同時被侵犯
5. 類風濕性結節	關節旁或某特定點出現類風濕性結節
6. 血清類風濕性因子陽性	測定方法的假陽性率必須小於 5 %
7. X-光變化	關節旁骨質疏鬆或關節處發生骨質糜爛

表二: 2010 年類風濕關節炎診斷標準
(The New ACR/EULAR RA Criteria)

A. 關節侵犯	得分
• 1個大關節	0
• 2-10個大關節	1
• 1-3個小關節	2
• 4-10個小關節	3
• >10個關節(需至少一個小關節)	5
B. 血清學指標	得分
• RF陰性且 CCP抗體陰性	0
• RF弱陽性或 CCP抗體弱陽性(正常上限之1-3倍)	2
• RF強陽性或 CCP抗體強陽性(正常上限之3倍以上)	3
C. 發炎指數	得分
• CRP正常且 ESR正常	0
• CRP異常或 ESR異常	1
D. 症狀持續時間	得分
• <6週	0
• ≥6週	1

四項總分 ≥ 6 可診斷為類風濕性關節炎

RF: 類風濕因子 / CCP抗體: 抗環瓜胺酸抗體 / CRP: C反應蛋白 / ESR: 紅血球沉降速率

美國風濕病學院和歐洲抗風濕病聯盟(European League Against Rheumatism, EULAR)於 2010 年聯合發表新版類風濕性關節炎診斷準則(參見表二)，但此標準不需要有 6 個星期的等待，也不需要等到骨頭破壞或是有類風濕性節結出現才能確診，尤其，強調小

關節的症狀，有助於早期診斷和篩選高風險類風濕性關節炎病人，儘早給予適切的治療。

從血液檢驗值可發現貧血、血小板低下、類風濕因子呈現陽性、紅血球沉降速率增加、C反應蛋白(即發炎指數)增加的情況。X光有特異性的表現，例如：骨頭侵蝕、關節間隙變小、關節脫位等。

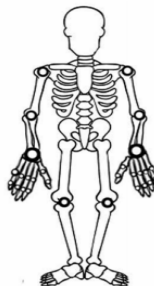
治療目標

類風濕性關節炎主要治療目標是達到緩解(remission)，意指為使關節沒有發炎現象與徵候，對長期疾病而言，如果很難達到緩解，可將治療目標設定為低度疾病活動度。

臨床上以使用綜合性的評量工具(如 DAS-28、SDAI、CDAI 等)來評估類風濕性關節炎疾病活動度，目前健保局要求在申請使用生物製劑時，必需檢附 DAS-28 指數，因此，在門診時選擇的評估工具均為 DAS-28。DAS-28 為 28 處關節(圖一)疾病活動度評估指標，評估內容包含：28 處關節觸痛數目，28 處關節腫脹數目，紅血球沉降速率(ESR)以及整體健康狀態評估(GH)等四項指標，乘以各自權重積分後相加所得到的分數即為 DAS-28 的得分(表三)。DAS-28 數值小於 2.6 是類風濕性關節炎的治療目標，也就是病情完全緩解；數值介於 2.6~3.2 之間則是退而求其次的替代治療目標，也就是低度疾病活動度。比較治療前後的 DAS-28 數值，可讓醫師客觀評估治療是否達到預期的目標，並和病人一同決定是否調整治療藥物與方向。

圖一、DAS-28 之 28 處關節

- 兩側手指(20個)
- 兩側手腕(2個)
- 兩肘(2個)
- 兩肩(2個)
- 兩側膝蓋(2個)



治療準則

類風濕性關節炎確診後，第一線用藥為非生物性(Nonbiological)的疾病修飾抗風濕

表三: DAS-28 分數指標

分 數	疾病狀態
大於 5.1	高度疾病活動度
3.2~5.1	中度疾病活動度
2.6~3.2	低度疾病活動度
小於 2.6	完全緩解

病藥物 DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drug)單一治療，若治療效果不佳，可選用兩種或以上的非生物性 DMARD 併用。若仍無法控制疾病進程，建議改使用生物性疾病修飾抗風濕病藥物(Biological DMARD)，也就是所謂的生物製劑來治療，其可以單獨使用或是併用非生物性 DMARD。使用 DMARD 的同時，也可加上類固醇(Steroid)或非類固醇抗發炎藥物(NSAID)來緩解症狀，但只能減緩症狀，並沒有針對病症的原因治療，亦無法減緩疾病進展和預防骨頭侵蝕。

非類固醇抗發炎藥物 NSAID 主要藥物機轉為抑制前列腺素合成，此為發炎反應的一部分，同時具有止痛和抗發炎的效果，但僅能舒緩症狀，無法減緩疾病進展和預防骨頭侵蝕。常見藥物有 Diclofenac、Ibuprofen、Celecoxib、Etoricoxib、Meloxicam、Piroxicam 等。

低劑量和短期使用的類固醇 steroid 也可以控制病人的疼痛與關節發炎，其具有抗發炎和免疫抑制的功效，常見藥物有 Prednisolone、Methylprednisolone、Dexamethasone 等。

非生物性 DMARD 主要有以下四種，Methotrexate(MTX)、Hydroxychloroquine、Sulfasalazine、Leflunomide，常見的劑量與初始用法用量見表四。在症狀發生 3 個月內給藥，可達到最佳的治療效果，且 MTX 為優先首選，因長期數據顯示治療效果較好。

1. Methotrexate(MTX)

MTX 為葉酸拮抗劑，會抑制 dihydrofolate reductase(DHFR)，而二氫葉酸必須經由此種酵素還原成四氫葉酸之後，才能被利用於攜帶單碳基團用於合成嘌呤核苷酸以及胸腺核苷酸鹽，因此，MTX 會干擾 DNA 之合成、修復以及細胞之複製。用於類風濕性關節炎效果好、作用快、長期使用的耐

表四：非生物性疾病修飾抗風濕病藥物 (Nonbiological DMARD)

藥物(學名)	初始用法用量
Methotrexate	7.5-15mg 一週一次
Hydroxychloroquine	400-600 mg qd 或 bid
Sulfasalazine	500 mg qd 或 bid
Leflunomide	100 mg qd 連續 3 天，之後 10-20 mg qd
Penicillamine	300-600 mg/qd，每二或四星期可增加 300mg，最多 1.8 g/day

受性佳，為首選藥物；用法特殊，一般每週劑量為 7.5 mg。副作用多為血球方面的問題，應定期監測血球及肝腎功能。出現肝毒性或腎臟功能嚴重不良者不可使用，也不建議與有肝毒性或血液毒性的 DMARD(如 Leflunomide)併用。懷孕及授乳婦女禁用此藥，因在人體及數種動物皆有致畸胎性，停藥後至少六個月內一定要避孕，不可懷孕。

2. Hydroxychloroquine

此藥作用機轉未能確定，作為症狀較輕時的用藥選擇，起始用法為每日 400-600mg，穩定後可降低至每日 200-400mg，須特別小心視力及色覺的變化，所有病人服藥前應先接受眼科檢查，並且至少每隔 12 個月重複一次。若於治療期間發生色素異常、視野缺陷或無法解釋的視力調節異常與角膜混濁，應立即停止服用。孕婦及蠶豆症患者應避免使用此藥，且肝、腎功能不良者應調整劑量。另外與 sulphydryl 類藥物會產生交互作用，干擾酵素的活性(包括磷脂酵素，NADH-細胞色素 C 還原酵素，膽素脂酵素，蛋白質酵素及水解酵素)、DNA 鍵結、溶小體膜的穩定性，抑制前列腺素的生成，以及抑制多形核細胞的趨化作用(chemotaxis)及吞噬作用，並可能干擾單核細胞產生介白質-1 (interleukin-1)及抑制噬中性球之超氧化物的釋出。

3. Sulfasalazine

服用後於腸道細胞代謝成 Sulfapyrine 及 5-aminosalicylic acid。其代謝物具有抗發炎，免疫抑制及抗菌作用。此藥為症狀較輕時的選擇，一天 1000mg 分兩次隨餐使用，如評估需要，可增加至一日 2000mg。初始治療需較密集血球監測且蠶豆症患者不可使用。

4. Leflunomide

因其活性代謝物會抑制人體酵素 DHODH (dihydroorotate dehydrogenase)，而產生抗增殖作用，一開始必須連續三天使用高劑量 100 mg，之後維持每日 20 mg，約

一個月開始出現治療效果。不建議與有肝毒性或血液毒性的 DMARD(如 Methotrexate)併用，且懷孕及授乳婦女不可使用。

5. Penicillamine

藥物作用為干擾間葉組織的代謝與免疫系統，並經由螯合作用與重金屬離子結合以及還原 SH 基。起始劑量 Metalcaptase 300mg，每二或四星期的間隔增加 300mg，達到最大劑量 1.5g。當效果產生時，劑量就可依個別病人調整維持劑量，一般是每日服 300 至 600mg。此藥不能併用 Chloroquine，且孕婦及授乳婦女不可使用。

此外針對合併有嚴重內臟器官併發症或頑強性的關節炎，亦會考慮使用免疫抑制劑，如 Cyclosporine、Azathioprine 等；因藥物毒性考量，不作為第一線用藥選擇，使用前須審慎評估治療之得失。其藥物機轉如下所述；

※ Azathioprine:

藥物機轉為阻礙 purine 的代謝，以抑制抗體產生，而呈現免疫抑制作用。因免疫抑制較強，肝毒性也較大，一般作為其他藥物無法控制疾病時使用。使用時須密切監測骨髓抑制現象，必要時停藥，以避免感染。

※ Cyclosporine:

Cyclosporine 是由 11 個胺基酸構成的 polypeptide，因其抑制 T-細胞的增殖作用，臨床上用來作為免疫抑制劑；也會抑制淋巴激素 (lymphokines) 的生長與釋出，包括 interleukin 2。Cyclosporine 可阻斷在細胞週期 G0 期或 G1 初期的未活化淋巴球，並能抑制因接觸抗原而活化之 T 細胞所釋出的淋巴激素，但不會抑制造血功能，也不會影響吞噬細胞之功能。

對於病情較嚴重者，使用一種緩解性藥物或免疫抑制劑仍無法控制，可考慮二或三種的緩解性藥物或免疫抑制劑合併療法。「合併療法」效果較單一藥物者好，但亦有少部份藥物合併後其效果反比使用單一藥物差或效

果約略相當，且其副作用可能增加。

近年來，隨著免疫學的進展，生物製劑調控類風濕關節炎病人失調的免疫系統，將治療帶入一個新的里程碑。生物性 DMARD 的價格相較於非生物性高出許多，並非治療首選用藥，一旦非生物性 DMARD 無效才改用。

結 語

類風濕性關節炎的確切致病機轉至今不明，一旦罹患可以透過生物性及非生物性修飾抗風濕病藥物 DMARD 作為治療的選擇，並配合非藥物療法來達到疾病緩解的目的，但要切記發病後六個月內是類風濕性關節炎治療的黃金期，即早控制治療效果越好。

參考資料

1. NICE 2018. Rheumatoid arthritis in adults: management (Published date: June 2009,

updated September 2018.)

2. Pharmacotherapy Handbook 9th, chapter 4: Rheumatoid Arthritis, p.26-36
3. American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2015
4. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update
5. General principles and overview of management of rheumatoid arthritis in adults. – UpToDate 2020
6. Initial treatment of rheumatoid arthritis in adults.- UpToDate 2020
7. Joseph t. diapiro, robert l. talbert. et al : chapter 94 rheumatoid arthritis pharmacotherapy, p.1510– 1515
8. 林憶婷, 吳秉勳, 劉宏文, 類風濕性關節炎之診斷治療新觀念, 家庭醫學與基層醫療第二十四卷 第十期
9. Methotrexate 、 Hydroxychloroquine 、 Sulfasalazine 、 Leflunomide 、 Penicillamine 、 Azathioprine 、 Cyclosporin 藥物仿單

類風濕性關節炎治療-生物性藥物

～林家鳳/阮盈萍藥師～

前 言

類風濕性關節炎的治療除了傳統藥物治療外，近年來因為免疫學、分子生物學及基因工程的進步，科學家已陸續研發出各種生物製劑的治療。這些新藥猶如定向導彈般精確地瞄準自體免疫疾病異常的免疫分子，阻斷細胞因子、受體、或細胞內的信號傳遞通道，而不會傷害正常細胞，也為免疫標靶療法奠定了基礎。

隨著越來越多蛋白質類生物製劑陸續上市使用於治療的研究結果，對於經傳統藥物治療無效的患者，這些生物製劑具有相當好的療效，呈現出藥效快、藥力強及治療效果持久的特色。

藥品介紹

目前，新一代蛋白質類生物製劑包含有下列幾類：腫瘤壞死因子 TNF α (Tumor Necrosis Factor- α) 阻斷劑，介白質 -1 (IL-1 ;

Interleukin-1) 與 IL-6 受體抑制劑，T 細胞協同刺激訊息 (Co-stimulation) 抑制劑，及抗 B 細胞 (Anti-CD20) 受體拮抗劑等，使用於控制治療類風濕性關節炎治療的生物製劑，統稱為生物性疾病修飾抗風濕病藥物 (Biological DMARD)，本篇論述將於下文中詳加介紹；(參見表一)

一、抗腫瘤壞死因子抑制劑 (TNF- α Inhibitor)

此類 TNF- α 的藥物有導致心衰竭惡化的副作用，不建議使用於嚴重心衰竭 (紐約心臟協會分級 NYHA III 或 IV) 的病人。

1. Etanercept (Enbrel[®] 商品名: 恩博) 作用機轉為競爭性抑制 TNF 結合到細胞表面 TNF 受體，造成 TNF 生物性的不活化，來防止 TNF 調節的反應。Etanercept 亦可能會調節被 TNF 誘發的更下游分子如: cytokines、附著分子或蛋白酵素所控制的生物反應。建議劑量為 25mg，1 週 2 次或 50mg，1 週 1 次皮下注射。
2. Adalimumab (Humira[®] 商品名: 復邁) 為一基

表一、生物性疾病修飾抗風濕病藥物 (Biological DMARD)

機轉	藥物學名	常用劑量	初始監測	不良反應
TNF- α Inhibitor	Etanercept	SC: 25 mg twice weekly or 50 mg once weekly	Tuberculin skin test	感染症狀
	Adalimumab	SC: 40 mg every 2 weeks		
	Golimumab	SC: 50 mg once monthly		
	Certolizumab	SC: 400 mg(2 doses of 200 mg) at 0,2,4 weeks, then 200 mg every 2 weeks		
	Infliximab	IV: 3 mg/kg at 0,2,6 weeks, then every 8 weeks		感染症狀、輸注後不良反應
IL-6 Inhibition	Tocilizumab	IV: 4-8 mg/kg every 4 weeks	Tuberculin skin test, AST/ALT, CBC with platelets, lipids	感染症狀、輸注後不良反應
	Tocilizumab	SC: <100 kg:162 mg every 2 weeks >100 kg:162 mg every week		
Costimulation blockade	Abatacept	IV infusion : < 60 kg 500 mg; 60-100 kg:750 mg; >100 kg:1000 mg monthly	Tuberculin skin test	感染症狀、輸注後不良反應
	Abatacept	SC: 125 mg every week		
B-cell depletion	Rituximab	IV infusion: 1000 mg given twice , 2 weeks apart	Tuberculin skin test	感染症狀、輸注後不良反應

因重組之免疫球蛋白單株抗體，可以識別且結合至特定腫瘤壞死因子。TNF 濃度在發炎性疾病會升高，adalimumab 對 TNF α 有高度親和性和專一性；建議劑量每 2 週 1 次皮下注射 40mg。

1. Golimumab(Simponi[®]商品名:欣普尼)是一種人類單株抗體，可與人類 TNF α 相結合。這種交互作用可阻止 TNF α 與其受體結合，而抑制 TNF α 的生物活性。在體外試驗中可調節 TNF 所媒介的生物作用，包括釋出會引發白血球浸潤之黏附蛋白(E-selectin、ICAM-1、VCAM-1)，以及分泌促發炎細胞激素(IL-6、IL-8、G-CSF、GM-CSF)的作用。golimumab 應合併 MTX 治療，建議劑量每 4 週 1 次皮下注射 50mg。
2. Certolizumab pegol (Cimzia[®]商品名:欣膝亞)對人類 TNF α 具高度親和力，可選擇性中和 TNF- α ，但不會中和淋巴毒素 α (lymphotoxin- α ；TNF β 與 TNF α 使用相同受體的相關細胞激素)。它會抑制 LPS-誘發人類單核球生成之 TNF α 與 IL-1 β ，抑制作用與劑量有關。治療起始建議劑量於第 0、2 週和 4 週皮下注射 200mg 兩劑；維持劑量使用每 2 週 200mg 或每 4 週 400mg。
4. Infliximab(Remicade[®]商品名:類克)藉由與 TNF α 形成高親合力結合及抑制 TNF α 與其受體結合來中和 TNF α 的生物活性；不會中

和 TNF β 。治療時併用 MTX 於第 0、2 和 6 週給予 3 mg/kg，之後每 8 週給藥一次。

二、IL 受體拮抗劑 (IL-6 Inhibition)

1. Tocilizumab(Actemra[®]商品名:安挺樂)與可溶性及嵌附於膜上的兩種 IL-6 接受體 sIL-6R 及 mIL-6R 結合，並抑制 IL-6 藉由這些受體所調節的訊號傳遞。IL-6 為一種多效促發炎細胞激素，由 T 細胞、B 細胞、淋巴球、單核球及纖維母細胞釋出。IL-6 已證實與 T 細胞活化、促進免疫球蛋白分泌、啟動急性期之肝臟蛋白質合成，以及刺激造血前驅細胞增生與分化等多種生理反應有關。類風濕性關節炎發炎反應中，局部滑囊及表皮細胞所分泌的 IL-6 將引發關節進一步釋出 IL-6。研究證實抑制 IL-6 可以改善關節腫痛、減緩關節的破壞。治療建議初始劑量 4mg/kg 每 4 週給藥 1 次，再依臨床反應調整適當劑量；可增加為 8mg/kg，最大劑量不超過 800mg；給藥輸注時間>1 小時，並定期監測是否發生白血球減少和血小板減少等副作用。

三、T 細胞協同刺激抑制劑 (Costimulation blockade)

1. Abatacept(Orencia[®]商品名:恩瑞舒)是一選擇性協同刺激調節劑，藉與 CD80 與 CD86 結合而抑制 T 細胞活化，進而阻斷與 CD28 交互作用。這種交互作用提供完全活化 T 細胞所需要的協同刺激信號。被活化的 T 細胞

與類風濕性關節炎的致病機制有牽連，也見於關節的滑膜。Abatacept 減少 T 細胞增生，並抑制發炎物質 TNF α 、抗原特異性干擾素 γ 與 IL-2、IL-6 等細胞激素的製造，減少抗膠原蛋白抗體的製造，下降血清中 sIL-2 受體、類風濕因子、C 反應蛋白、基質金屬蛋白酶-3 濃度，進一步抑制破壞關節的發炎反應。經由皮下或靜脈注射給藥方式，依照體重給予不同的劑量，< 60kg 500mg；60-100kg 750mg；> 100kg 1000mg 在第 1、2、4 週給藥，之後每 4 週給 1 劑。但若病患合併有慢性阻塞肺病 COPD，須留意呼吸系統之相關不良反應的發生。

四、B 細胞 anti-CD2 受體拮抗劑 (B-cell depletion)

1. Rituximab (Mabthera[®] 商品名: 莫須瘤) 是一抗 CD20 的單株抗體，與人類 CD20 有高度專一性的結合，它是一種 B 淋巴球的標靶治療，與 B 淋巴球表面之 CD20 結合，經由活化補體系統、細胞免疫毒殺作用或誘發細胞凋亡，而將 B 淋巴球去除。由於類風濕性關節炎的致病過程，B 淋巴細胞亦扮演重要角色，Rituximab 可減少這類細胞的數量，因此也用於治療。給藥方式為第 1 和第 15 天各 500-1000mg，之後隔 24 週再投予，注射時應減緩速率，避免發燒或寒顫與輸注相關之不良反應；並且建議搭配 MTX 治療。

五、JAK (Januskinase) 激酶抑制劑

新型小分子口服免疫調節 Tofacitinib (Xeljanz[®] 商品名: 捷抑炎) 是目前唯一口服劑型的 JAK 激酶抑制劑，為近年來另一種新的用藥選擇。JAKs 屬於細胞內酵素，會將細胞激素與接受體在細胞膜上作用將產生的訊息傳送出去。JAK 藥物機轉可直接進入發炎細胞內層，抑制 JAK 調節細胞激素引發之訊息傳遞，而抑制細胞發炎的活化反應，減少細胞激素生成，快速、有效緩解疼痛。Tofacitinib 適用於治療中至重度活動性類風濕性關節炎且對 MTX 無法產生適當治療反應或無法耐受 MTX 之成人患者。治療時需與 MTX 或其他非生物性的疾病緩解型抗風濕藥物 DMARDs 合併使用。臨床使用經驗顯示，Tofacitinib 與注射型生物製劑療效相當。臨床使用經驗顯示，Tofacitinib 與注射型生物製劑療效相當，患者的關節表現及症狀上有顯著的緩解，建議劑量為每次 5 mg bid，肝腎功能不佳，調降為 5mg qd。

健保規範

目前健保已給付多種類風濕性關節炎的生物製劑治療，包括 etanercept(恩博)、adalimumab(復邁)、golimumab(欣普尼)及 abatacept(恩瑞舒)於傳統抗風濕病藥物治療無效且病況相對嚴重的患者。另外，rituximab(莫須瘤)及 tocilizumab(安挺樂) 則是用於恩博、復邁或欣普尼等前列抗腫瘤壞死因子製劑治療無效後病患的接續治療。這些生物製劑都是注射劑，使用的劑量及頻率各有不同，醫師會依病患的嚴重程度進行疾病評估與藥物調整治療。

用藥注意事項

這類標靶治療的生物製劑，使用要特別注意用藥的副作用，有接受抗腫瘤壞死因子製劑，如恩博、復邁等，病人較易得到上呼吸道感染、結核病等；台灣屬於結核病的高流行區，使用此類生物製劑相較西方人更易發生結核菌感染。至於有 B 型肝炎或 C 型肝炎的病人，使用此類生物製劑治療要極度小心誘發肝炎，必須配合醫師診療追蹤肝功能及腹部超音波檢查。

結語

類風濕性關節炎是自體免疫疾病，在發病初的 6 個月內是黃金治療期，及早診斷治療，對減緩發炎、阻斷關節破壞才有幫助。生物製劑就是以自體產生的細胞介質來阻斷或抑制免疫細胞的作用，如調節 T 細胞或 B 細胞的活化，降低發炎反應的程度；抗腫瘤壞死因子結合 TNF 令其活性降低，達到降低發炎的效果；IL-6 抑制劑由藉抑制 IL-6 與其受體結合，阻斷發炎反應的進行。

隨著生物製劑的蓬勃發展，治療選擇愈多元，治療效果也大幅進步。但是使用這些生物製劑，特別需要注意感染的產生，當有發燒、傷口、拔牙或開刀手術狀況時，都必須與醫師討論調整用藥或暫停使用的計畫。

參考資料

1. NICE 2018. Rheumatoid arthritis in adults: management.(Published date: June 2009, updated September 2018.)
2. Carmen Tze Kwan Ho, Chi Chiu Mok, Tommy Tsang Cheung, Kitty Yan Kwok, Ronald Man Lung Yip, Management of rheumatoid arthritis. 2019 Sep. 04.
3. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:

- 2019 update
4. UCSF advancing health worldwide.
5. Pharmacotherapy Handbook 9th.
6. American College of Rheumatology (ACR)
7. European League against Rheumatism (EULAR)
8. 藥物仿單 Micromedex ®
9. 台大醫院骨科部衛教資訊
10. 中華民國類風濕性節炎協會
11. 中華民國風濕病醫學會-類風濕性關節炎的達標治療

舒筋活絡外用製劑-肌筋樂

～楊宗穎藥師～

前言

人體氣血運行周身，貴乎流暢無阻。如是則經絡、關節、筋脈、肌肉得以充養而運動自如；若起居不慎，風濕之邪乘虛而入，氣血運行不暢、經絡阻滯，甚至深入關節筋脈或跌仆外傷，氣血瘀滯於局部，則可見關節或筋骨、肌肉疼痛、腫脹、活動不利等症。本院研製之外用製劑-肌筋樂是一具舒筋活絡、祛風散瘀，可用於風濕痺痛，筋骨疼痛，跌打舊患，疔瘡腫痛，皮膚搔癢，蚊蟲咬傷、動暈症的外用藥劑；所含的主要成分可以促進氣血循環，疏通經脈，臨床使用呈現不良反應較少，並且見效較快的中藥外用擦劑。

擦劑製作原理

定義：擦劑系指藥物用乙醇、油或適當的溶劑為分散劑製成的溶液、乳狀液或懸浮液，供無破損皮膚揉擦用的液體製劑。有鎮痛、保護和對抗刺激的作用。

概念：藥材提取物、藥材細粉或揮發性藥物，採用適宜的溶劑製成澄清或混懸外用液體製劑。

源流：擦劑最早出現於出土自馬王堆漢墓的古醫方《五十二病方》，為天然藥物製劑，即利用自然界中常見的某種藥物不加炮製僅稍作加工後直接使用，為人類早期對天然藥物的一種使用方法。後又於晉朝葛洪《肘後備急方》，書中提到：「蔓荊子三分，附子二枚，生用並碎之，二物以酒七升和。」擦劑在晉朝已發展到用溶劑製備，後來隨著工藝不斷進步，擦劑逐漸發展到現在的外用液體製劑。

應用：擦劑的分散劑隨其作用不同而有所區別。

用於鎮痛和對抗刺激者多用乙醇或二甲基亞砜(Dimethyl sulfoxide, DMSO)稀釋液為溶劑，有利於藥物的穿透；保護性者多用油為分散媒，具有潤滑作用，不使皮膚乾燥，並有清除鱗屑痂皮的作用；乳劑型者則有潤滑作用，並能軟化皮膚而有利於藥物穿透。

藥物組成

一、樹脂(Resin): 存在於植物組織的樹脂道中，當植物體受傷後分泌出來，暴露在空氣中乾燥形成一種無定形的固體或半固體物質。樹脂不溶於水，能溶於乙醇、乙醚、氯仿等有機溶劑。樹脂受熱時軟化而後變為液體，具有粘性。單樹脂類樹脂中一般不含或很少含揮發油、樹膠及游離芳香酸，通常又可分為：(1)酸樹脂：主成分為樹脂酸，如松香。(2)酯樹脂：主成分為樹脂酯，如楓香脂、血竭。(3)混合樹脂：無明顯的主成分，如洋乳香。樹脂大多與揮發油、樹膠、芳香酸等混合存在，與揮發油混合存在的稱為油樹脂，如松油脂、加拿大油樹脂；與樹膠混合存在的稱為膠樹脂，如藤黃；與芳香酸共存的稱為香樹脂，如安息香、蘇合香；與樹膠和揮發油混合存在的稱為油膠樹脂，如乳香、沒藥、阿魏。

1. 血竭：原名麒麟竭，始載於《雷公炮炙論》，宋以前所用的血竭為龍舌蘭科龍血樹屬植物木部的樹脂，稱木血竭，現市售商品多為進口棕櫚科植物麒麟竭 *Daemonorops draco* (Willd.) Blume 的樹脂。藥材略呈扁圓四方形，大小、重量不一，一般直徑 6~8 cm，厚約 4 cm，重 120~150 g。表面暗紅色或黑紅色，

有光澤，常附有因摩擦而成的紅粉。底部平圓，頂端有包紮成型時形成的縱折紋。質硬脆易碎。破碎面黑紅色，光亮，研粉則為血紅色。無臭，味淡。化學成分主要含血竭紅素(dracorubin)，血竭素，去甲基血竭紅素；性味據《綱目》記載為：「甘、鹹、平，無毒」。功效：「金瘡血出，止痛生肉，敷一切惡瘡疥癬，久不合」。歸心、肝經。現代藥理研究指出，具有抗炎、抑菌、抗血栓作用等。

2. 乳香：始載於《別錄》，為橄欖科植物卡氏乳香樹 *Boswellia carterii* Birdw. 及其同屬植物樹皮部滲出的油膠樹脂。本品呈類球形或淚滴狀顆粒，或不規則小塊狀，長 0.5~2 cm，有的黏連成團，淡黃色，微帶藍綠色或棕紅色，半透明。質堅脆，斷面蠟樣。氣芳香、味極苦，嚼之軟化成膠塊。以淡黃色、顆粒狀、半透明、無砂石樹皮等雜質、粉末黏手、氣芳香者為佳。化學成分中含樹脂 60%~70%，主要為游離 α, β -乳香脂酸(α, β -boswellic acid)33%，結合乳香脂酸 1.5%，乳香樹脂烴(olibanoresene)33%。含樹膠 27%~35%，揮發油 3%~8%。性味據《醫林纂要·藥性》記載：「苦、鹹、辛，溫」。歸心、肝、脾經。功效據《綱目》記載：「消癰疽諸毒，托裡護心，活血定痛伸筋」；《日華子》則記載：「煎膏，止痛長肉」。現代藥理研究指出，具有抗胃、十二指腸潰瘍、抗炎、細胞及體液免疫抑制、降膽固醇、鎮痛作用等。
3. 沒藥：見於《藥性論》，為橄欖科植物沒藥樹 *Commiphora myrrha* Engl. 或哈地丁樹 *C. molmol* Engl. 及同屬植物樹皮部滲出的油膠樹脂。本品呈不規則顆粒狀或黏結成團塊，直徑約 2.5 cm。表面黃棕色至紅棕色或黃棕色相間，無光澤或有時無光澤部分與有光澤部分相間。質堅脆，破碎面顆粒狀，有油樣光澤，打碎後的薄片有亮光或半透明。氣香而特異，味極苦，嚼時黏牙。以塊大、棕紅色、香氣濃、雜質少者為佳。含樹脂 25%~35%，難溶於乙醚部分含 α 及 β 罕沒藥酸(heerahomyrrholic acid)，可溶於乙醚部分含 α 、 β 及 γ 沒藥酸(commiphoric acid)，沒藥尼酸(commiphorinic acid)， α 及 β 罕沒藥酚(heerabomyrrhol)，含揮發油 2.5%~9%在空氣中易樹脂化，主要含丁香油酚(eugenol)，間甲苯酚(m-cresol)，含樹膠約 57%~65%。性味據《開寶本草》記載：「味苦，平」。歸心、

肝、脾經。功效據《開寶本草》記載：「主破血止痛，療金瘡、杖瘡，諸惡瘡。」另《綱目》記載：「散血消腫，定痛生肌。」現代藥理研究指出，具有降血脂、收斂、抗炎、鎮痛與退熱、抗菌作用等。

二、揮發性藥材：

1. 水楊酸甲酯：又名冬青油，由冬青樹提煉。有藥草的特殊氣味，味甜而辣。藥用方面主要作為外用局部發赤劑，常用於消腫、止痛，因有影響血液鐵離子活動等的副作用，現鮮少用於內服藥。具局部刺激性，可促進局部血液循環，外用或局部塗擦可產生皮膚血管擴張、膚色發紅等刺激反應，並反射性地影響相應部位的皮膚、肌肉、神經及關節，從而起到消腫、消炎和鎮痛作用，亦有止癢之效。使用於扭傷、挫傷、腰痛、肌肉痛、神經痛、搔癢。
2. 薄荷醇=薄荷腦(Menthol)：是一種環類單萜，為薄荷油的主要成分。薄荷油是高揮發性精油，其成份多為半萜、單萜及倍半萜，尤其在氣候溫暖時產量更高。食用、吸入或皮膚接觸時會帶來冷卻感，這是由於薄荷醇是一種 TRPM8 致效劑，它會活化 TRPM8 通道並允許鈉、鉀、鉍和鈣離子進入細胞內，使細胞去極化以及產生一個動作電位，最終將導致生物感受到冷的感覺，因此常應用於皮膚或黏膜外用藥，產生清涼感以減輕不適。薄荷醇的止痛作用通過 K-鴉片受體的選擇性活化來介導，它還可以阻斷對電壓敏感的鈉通道以減少可能刺激肌肉的神經活動。常作為芳香藥、調味藥及驅風藥，功效為驅風、通鼻、清涼、減輕不適及疼痛。
3. 薄荷油(Peppermint Oil)：為唇形科植物薄荷的新鮮莖葉經水蒸氣蒸餾得油，一般得率為 0.3%-0.6%，油中主成分為左旋薄荷醇，含量 62.3%-87.2%。呈強烈薄荷香氣和清涼的微苦味。存放日久，色漸變深。與乙醇、氣仿或乙醇能任意混合。具有純馥的薄荷香氣，帶辛辣而清涼，有強烈的竄透性。功效同薄荷醇。
4. 丁香油：為桃金娘科植物丁香 *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. Et L.M.Perry 之乾燥花蕾(公丁香)經蒸餾所得的揮發油(古代多為母丁香所榨出之油)。淡黃或無色的澄明油狀物。置空氣中或貯存日久，則漸濃厚而色變棕黃。不溶於水，易溶於醇、醚或冰醋酸中。《綱目拾遺》：「味甘辛，性大熱」。主成分為丁香油酚，有局部麻醉止痛作用。

5. 肉桂油：為樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* (L.) J.Presl 的乾燥枝、葉經水蒸氣蒸餾得到的揮發油。黃色或黃棕色的澄清液體，有肉桂特異香氣，味甜、辛，置空氣中或存放日久，色漸變深，質漸濃稠。在乙醇或冰醋酸中易溶。肉桂樹皮所含的揮發油中 90% 都是反式桂皮醛(trans- Cinnamaldehyde)。外用可散瘀血、促進血液循環，使皮膚回溫，緊實皮膚組織，使四肢、身體舒暢，改善水分滯留。除能活絡筋骨、散瘀血，還具有鎮靜、鎮痛、解熱、抗驚厥、調節中樞神經系統作用，以及可提高白血球及血小板數。還具有體外抗真菌作用，對皮膚真菌有一定抑菌和殺菌作用。

基劑

1. 丙三醇：又稱甘油(Glycerin)，無色、無味，具有黏稠性、防腐性、吸濕性，對皮膚、黏膜有滋潤作用，被廣泛運用於製藥領域，能使藥物滯留於患處而延長藥物局部療效。可混溶於乙醇，與水混溶，不溶於氯仿、醚、二硫化碳、苯、油類。
2. 聚乙二醇(PEG, Polyethylene glycol)：屬於水溶性基質，由天然或合成的高分子水溶性物質所組成。數字表示平均分子量。PEG 不揮發，不水解，性質穩定；無毒性，對皮膚無刺激性及致敏性；具強吸濕性，皮膚病灶面的水性分泌物有吸著作用。分子量增加吸濕性減低；不會污沾衣物，容易洗滌。可溶解多種藥物，藥物從 PEG 中擴散至皮膚表面較快，但僅微量透皮吸收作用。不同分子量的 PEG 能相互混合，混合後因分子量變化而改變性質。吸濕性強的缺點是當夏季溫度高時，容易部分液化，且長期使用可引起皮膚乾燥。不同季節的溫度與濕度對此類基劑的稠度影響很大，故以 PEG 作為基劑宜以適宜的組成比例將液狀和固體混合使用，以得到滿意的結果。

使用方法與時機

肌筋樂使用時可採定點揉壓或熱敷方式；

一、定點揉壓法：1. 找痛點：用拇指在患處找出最痛點。2. 塗藥：在痛點擦上少許肌筋樂。3. 揉壓：拇指使力，將患部順經絡揉壓數分鐘。

二、熱敷法：可用暖毛巾或暖水袋先敷在患處，舒緩繃緊的軟組織，再在患部擦上少許肌筋樂，即能收到止痛的效果。

肌筋樂適合使用的時機以下列舉數種：

1. 運動時：因乳酸在體內形成並堆積而引起疲倦或肌肉酸痛。運動後塗抹，並輕力按壓酸痛部位，可促進血循，幫助肌肉放鬆。
2. 日常時：免不了扭傷或碰傷。肌筋樂含有鎮痛作用的水楊酸甲酯及散瘀消腫的乳香、沒藥等能有效舒緩扭傷或撞傷帶來的腫痛。
3. 長久站立：會導致腿部血液流通不暢，引致腿部肌肉勞累及疼痛。塗抹按摩使用，能達到肌肉放鬆，緩解腿部不適。
4. 長坐狀態：坐長途車、飛機，長時間固定坐姿使下肢氣血不通，腳部麻痺，疼痛。配合伸展與肌筋樂按摩，可促進血液循環，舒緩不適。
5. 戶外活動：被蚊蟲叮咬，患處塗抹可止癢。
6. 舊患不適：陳年舊瘀處，頻繁隱隱作痛。用在瘀阻的關節進行按摩，有助氣血運行、疏通經絡，對改善關節健康有幫助。

注意事項

雖然，肌筋樂是一不良反應發生較少的中藥外用製劑，其使用上仍有應注意的事項：

1. 外用藥劑，禁止內服。切勿接觸眼睛、口腔等黏膜處。禁用於皮膚破潰或感染處。
2. 經期及哺乳期婦女慎用。兒童、年老體弱者應在醫師指導下使用。
3. 不宜長期、大面積使用，若出現皮膚過敏應停止使用，嚴重者應盡速就診。
4. 連續用藥 3 天症狀無緩解，應立刻就醫。
5. 對類似藥物過敏者禁用，過敏體質者應慎用。
6. 藥品性狀發生改變時禁止使用。
8. 不可與其他藥品(例如藥用貼布)同時使用。

結語中醫理論認為：「痛者不通，通者不痛」，如果人體的經絡不通，就會開始出現一系列的病痛表現。肌筋樂在此扮演著「內病外治」的角色，藥物有效成分經由皮膚被吸收入腠理，通過經絡直達病所，而發揮治療的作用。

參考資料

1. 中華本草，上海科學技術出版社，第 8 冊：P.455-458；第 5 冊：P.17-21，P.26-29。
2. 中國醫藥大學附設醫院中醫常備藥品手冊第 8 版，中國醫藥大學附設醫院藥劑部中藥科，201701。
3. 臺灣中藥典第三版。衛生福利部，2018。