

異位性皮膚炎的診斷與治療

台北長庚醫院 皮膚科 楊靜宜

異位性皮膚炎為一種慢性反覆性的皮膚疾病，好發在嬰兒期或兒童期。目前並沒有任何單一的病症或抽血檢查可以直接就診斷異位性皮膚炎，必須根據病患的各項病史與臨床表現綜合判斷後才能診斷。根據歐洲、美國、日本等先進國家的調查，盛行率大約為10-20%。根據長庚兒童醫院小兒科於2002年在台北市所做的國際兒童氣喘過敏研究調查（International Study of Asthma and Allergy in Children, ISAAC）報告顯示台北市6千多位學童，異位性皮膚炎在6-7歲的盛行率為10.6%，而13-14歲為7.4%。近期台北榮民總醫院皮膚科利用健保資料庫的統計分析2000至2007年之間，異位性皮膚炎在台灣盛行率為6.7%。異位性皮膚炎也是所謂的「過敏進行曲」（atopic march）的第一步，接近80%的患者日後會有氣喘或過敏性鼻炎的問題。

目前世界最通行的診斷標準的為Hannifin和Rajka制定的診斷標準，須符合以下三個以上的必要特徵包括：1.皮膚搔癢 2.慢性並且反覆的溼疹發作 3.典型的皮疹型態與分布包括嬰幼兒期在臉上與伸展側出現濕疹、成人時期則轉變位置到彎屈側。4.個人或家族有過敏性鼻炎、氣喘或異位性皮膚炎等病史(所謂異位性體質)以及加上三個以上的相關次要特徵。(如：皮膚乾燥，血清中免疫球蛋白E升高，乳頭周圍濕疹，魚鱗癬，掌紋增加，毛孔角化，白色糠疹等。)

之前的醫學觀點，異位性皮膚炎被視為是過敏與免疫系統的疾病。2006年登於Nature關鍵性的研究指出發現，異位性皮膚炎和

Filaggrin基因(染色體位置 1q 21.3)失去作用或產生突變有強烈的相關性。經由Filaggrin基因調控產生的Filaggrin蛋白質為促成皮膚表皮最終分化(terminal differentiation)及皮膚障壁的關鍵蛋白質。可以幫助角質層的保水功能而且幫助過濾掉紫外光的輻射線。當此蛋白質出現異常會造成皮膚含水量下降，使得皮膚變得乾癢，並且增加表皮環境中的過敏原(allergen)的穿透性，增加發炎的機會。此外，研究也發現異位性皮膚炎患者身上的神經髓磷脂去醯基酵素(sphingomyelinase)活性增加，使神經醯胺(ceramide)分解量增加，皮膚之中的神經醯胺大量減少。而神經醯胺為角質細胞周圍的親脂性脂質，能保持水分的不流失，因此異位性皮膚炎的皮膚水分保持能力下降。

於是目前的研究認為異位性皮膚炎的致病機轉不只是免疫功能的失調，而是來自於皮膚屏障本身的缺損導致經皮水分散失度(TEWL)增加，角質層含水量以及天然油脂含量下降，使得環境中過敏原容易侵入皮膚的角質層，使皮膚產生過敏反應。研究發現不單是有發病灶的皮膚有障壁的缺損，研究指出長達五年沒有發炎病灶的皮膚，也有障壁的缺損。近期的致病假說認為，皮膚障壁異常不只是一種表現出來的現象(epiphenomenon)而是會引發病情的產生。(“driver” of disease activity)。

值得注意的是，金黃色葡萄球菌的檢出率在異位性皮膚炎的的病灶較高，尤其是在膿痂疹樣病灶處菌落更高。病灶處的菌落密度與病灶的嚴重度有顯著相關。金黃色葡萄球菌所製造的外毒素可做為“超級抗原

(superantigens)”可以直接活化T細胞並放大T細胞，不須透過複雜的抗原處理過程。“超級抗原”可以做為過敏原引發“免疫球蛋白E”的反應。

由於了解到異位性皮膚炎的致病機轉，和皮膚角質層障壁缺損有直接相關。治療的第一線首重保濕，局部塗保濕劑以及潤滑劑。在保濕產品的選擇也盡量選擇不含皂鹼，組成成份單純，無色素無防腐劑成分的產品。近年來皮膚科學研究重點是研發含具有接近人體皮膚的天然保濕因子或神經醯胺的保濕產品。

局部塗抹類固醇的藥膏仍是中重度異位性皮膚炎的第一線治療，建議一天擦兩次即可，擦太多次不會比較有效。必須考慮病灶的部位，皮膚的厚度與穿透性來使用。

口服抗組織胺藥物在異位性皮膚炎的治療也占有重要地位。由於癢搔抓會使皮膚釋放發炎相關的細胞激素(cytokine)使異位性皮膚炎的病灶惡化。於是發癢搔抓形成濕疹稱為癢與搔抓循環。要達到良好的治療效果須打破此惡性循環。要有效的止癢，其實不需要用長期口服類固醇來控制病情。然而目前對於異位性皮膚炎造成發癢的機轉仍不全部清楚，與肥胖細胞釋放出抗組織胺不是唯一的因素，可能和中樞神經的癢覺有關。因此會影響中樞神經造成鎮定嗜睡的第一代H1抗組織胺臨床上在抑制異位性皮膚炎造成的癢感上效果比第二代H1抗組織胺效好。局部抗組織胺藥膏，一般來說，不是很建議使用，因為大量使用時有引起過敏性接觸性皮膚炎的病例報告。

局部免疫調節劑是近年來皮膚科醫學界

在藥物治療方面的重要突破。因為沒有一般類固醇藥膏所產生的副作用，不會使皮膚變薄或造成微細管擴張副作用；所以，適用於身體任何皮膚部位，包括臉、頸及眼皮等敏感位置。目前適用於兩歲以上的患者，而健保給付在較嚴重的病患身上（病兆占體表面積30%以上）。局部免疫調節劑為包括普特皮(Tacrolimus)和醫立妥(Pimecrolimus)，作用為抑制Calcineurin的活性，進而使介白二素(Interleukin-2)的基因表現受到抑制，使得T淋巴球的活化受到抑制。之前美國FDA對此藥有加框警語警示極少部分惡性腫瘤(如：皮膚癌或淋巴癌)的案例報告與長期使用局部免疫抑制劑有關。然而近期的研究報告指出，局部免疫抑制劑不認為會增加惡性腫瘤的發生率。而且實驗研究指出即使大範圍的使用，長期使用三個月至一年，大部分病患血中濃度不會達到口服藥物的濃度。但使用上要注意不要同時使用口服免疫抑制劑。值得注意的是，近期的研究指出，間歇性的預防性使用局部免疫調節劑可以有效的降低異位性皮膚炎的發生率。

益生菌是否對異位性皮膚炎的小朋友有幫助目前仍有爭議。益生菌會促進第一型T輔助細胞(Th1)免疫反應，進而有助於抑制第二型T輔助細胞(Th2)免疫反應，因為過敏性疾病的發生是屬於第二型T輔助細胞(Th2)過強的不平衡狀態。所以益生菌理論上是可以改善此不平衡狀態。2002年芬蘭學者的研究顯示患有異位性皮膚炎的母親在懷孕期及哺乳期時服用益生菌，寶寶兩歲前產生異位性皮膚炎的比率會下降。然而之後陸續也有研究指出，益生菌無法降低中重度異位性皮膚炎的嚴重度

指數。因此，需要各多的研究來證實其預防及治療的角色。

異位性皮膚炎的照顧目前首重於皮膚障壁的建立，加強保濕的工作。然而，大部分的患者仍執著於過敏原的檢測，希望能找到導致皮膚過敏的因素，而忽略於皮膚於各季節的基本保養之道。或是排斥吃止癢的西藥，只希望單藉由塗藥獲得完全改善，這些都是醫者需要教育患者的地方。

參考文獻

1. Hwang CY, Chen YJ: Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(6): 589-94.
2. Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1980; 92: 44-7.
3. Palmer CN, Irvine AD: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006; 38(4): 441-6. Epub 2006 Mar 19.
4. Leung DY: Our evolving understanding of the functional role of filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 494-5.
5. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, et al: Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3): 507-13, 513.e1-7.
6. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al: Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(2): 198-208.
7. Novak N: Allergen specific immunotherapy for atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7(6): 542-46.
8. Lee J, Seto D, Bielory L: Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 116-121. e11.
9. Arellano FM, Arana A, Wentworth CE, et al: Lymphoma among patients with atopic dermatitis and/or treated with topical immunosuppressants in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(5): 1111-6, 116.e1-13.
10. Leung DY, Hanifin JM, Pariser DM, et al: Effects of pimecrolimus cream 1% in the treatment of patients with atopic dermatitis who demonstrate a clinical insensitivity to topical corticosteroids: a randomized, multicentre vehicle-controlled trial. *Br J Dermatol* 2009; 161(2): 435-43.
11. Patel TS, Greer SC, Skinner RB Jr: Cancer concerns with topical immunomodulators

- in atopic dermatitis: overview of data and recommendations to clinicians. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8(4): 189-94.
12. Ring J, Mohrenschlager M, Henkel V: The US FDA 'black box' warning for topical calcineurin inhibitors: an ongoing controversy. *Drug Saf* 2008; 31(3): 185-98.
13. Boguniewicz M. Advances in the understanding and treatment of atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9(6): 577-81.
14. Boguniewicz M: Topical treatment of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* Nov 2004; 4: 631-44.
15. Drake L, Prendergast M, Maher R, et al: The impact of tacrolimus ointment on health-related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1 Suppl): S65-72.
16. Grundmann-Kollmann M, Kaufmann R, Zollner TM: Treatment of atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 145(2): 351-2.
17. Leung DY, Nicklas RA, Li JT, et al: Disease management of atopic dermatitis: an updated practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93(3 Suppl 2): S1-21.
18. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al: Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2): 389-95.
19. Wahn U, Bos JD, Goodfield M, et al: Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics* 2002; 110(1 Pt 1): e2. ㊦

