

# 保濕劑在預防異位性皮膚炎的角色

馬偕紀念醫院 家庭醫學科 李育珊 徐慶瑋

## 前言

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 又名異位性濕疹 (atopic eczema)，是一種慢性、反覆發作、搔癢性的皮膚發炎疾病，與氣喘及過敏性鼻炎同屬於過敏性疾病，三者被合稱為過敏疾病三部曲。全世界約有10~20%的兒童有異位性皮膚炎<sup>1</sup>，而台灣的盛行率約8~10%<sup>2,3</sup>。患者因為皮膚乾燥合併嚴重搔癢、發紅的情形，容易導致睡眠不足、情緒不穩定、生活品質不佳。加上近年來異位性皮膚炎的盛行率有逐漸升高的趨勢，若能有效預防，對兒童及家長將有很大的助益。

## 臨床症狀與表徵

有異位性皮膚炎體質的人，60%在1歲前發病，90%的兒童5歲前會發病<sup>4</sup>，症狀隨年齡增長會有改善或逐漸緩解的情形。其臨床特徵包括<sup>1</sup>：患部在嬰兒身上多分佈於臉頰、脖子及關節的伸展側，而在青少年及成人則多半位在身體的屈曲側；皮膚搔癢難耐，且越抓越癢，症狀在夜晚尤其明顯；急性期患部以紅斑性丘疹表現，進入亞急性期會開始破皮、脫屑，演變成慢性則會摸到粗糙、增厚、苔癬化的皮膚。

## 診斷

一般以詳細的病史詢問為主，包括個人病史、家族史及典型的皮膚臨床表現與分佈位置。而實驗室檢查，例如血中嗜酸性白血球、免疫球蛋白E(IgE)或特殊過敏原檢測等，可提供臨床上參考。至於皮膚病理切片，一般是不

需要的。

根據美國皮膚醫學會2014年的異位性皮膚炎指引<sup>4</sup>，診斷的必要條件有：(1) 皮膚搔癢、(2) 慢性或反覆性的病史、(3) 濕疹、(4) 典型的皮疹型態與分佈：嬰幼兒期濕疹出現在臉上與伸展側；其他年齡層則出現在屈曲側。協助診斷的次要條件包括：(1) 發作年齡早、(2) 有過敏性疾病的個人或家族史或血清中免疫球蛋白E升高、(3) 皮膚乾燥。而一些不具特異性的臨床表徵，例如：臉部皮膚白、白色皮膚劃紋症、魚鱗癬、手掌紋路過密、皮膚角質化突起、黑眼圈、唇炎、毛孔周圍明顯等也可以輔助診斷。除此之外，確立診斷前也須排除其他疾病，如疥瘡、脂漏性皮膚炎、接觸性皮膚炎、乾癬、魚鱗癬症、皮膚T細胞淋巴瘤等。

## 危險因子

### (1) 過敏性疾病的家族病史<sup>1,4</sup>：

70%的患者有過敏性疾病的家族病史。若父母親有一位罹患過敏性疾病，則其子女有異位性皮膚炎的機率為一般人的2至3倍；若父母親雙方皆有過敏性疾病，其子女得到異位性皮膚炎的機率高達一般人的3至5倍。

### (2) 絲聚蛋白基因(filaggrin gene, FLG)突變<sup>5,6</sup>：

30%的患者由於絲聚蛋白的突變(染色體位置 1q 21.3)，導致皮膚屏障功能障礙。絲聚蛋白(filaggrin)在皮膚表皮最終分化扮演重要角色，不僅可以協助角質層的保水功能也可以幫助皮膚對抗紫外線、適應酸鹼值改變，是形成皮膚屏障的關鍵蛋白

質。若FLG基因出現異常，容易使得皮膚保水的能力下降、增加過敏原的穿透性，皮膚發炎機會提高，進而容易罹患異位性皮膚炎。

### 致病機轉

據了解，異位性皮膚炎的致病機轉非常複雜，與基因遺傳、免疫功能失調、皮膚屏障缺陷、環境因素之間的交互作用有關<sup>1,4</sup>。

正常皮膚組織的角質生成細胞含有絲聚蛋白前驅物(profilaggrin)<sup>7</sup>，該物質經酶水解後產生的蛋白單體即為絲聚蛋白。絲聚蛋白進入角質層後，分解成胺基酸，與乳酸、尿素等成分結合後，形成天然保濕因子(NMFs, natural moisturizing factors)，使皮膚保有適當的水分。除此之外，角質生成細胞內的層狀體會產生雙極性脂質，例如神經醯胺、膽固醇、脂肪酸等，這些物質排列在角質細胞間，形成雙層的結構，負責調控經皮水分散失度(TEWL, trans-epidermal water loss)，防止水分的流失，藉此發揮皮膚屏障的功能。

目前的醫學研究發現，異位性皮膚炎最重要的致病基因是絲聚蛋白基因突變<sup>5,6</sup>，導致角質層功能缺損。此外，患者因免疫功能失調，導致在接觸到外在環境的過敏原或刺激物後，T淋巴球、單核球等發炎細胞活性異常升高及分泌功能不正常<sup>8-10</sup>。患者多半有較高比例的第二型T輔助細胞(TH<sub>2</sub>)細胞，會釋放出的細胞激素，刺激B淋巴球與肥大細胞增生，使得免疫球蛋白E致敏化(sensitization)、組織胺分泌增多，增加過敏性免疫反應。若再加上搔抓造成

皮膚破損，更容易有皮膚細菌、病毒或黴菌感染。而環境中的過敏原或刺激因素，如流汗、清潔劑、塵蟎、花粉、食物等，甚至是睡眠不足或身心壓力等，都可以誘發、惡化異位性皮膚炎，形成一個惡性循環。

總結來說，病人本身多具備有基因變異與免疫功能失調，再加上皮膚屏障缺陷與環境因素的影響，才會產生反覆性的癢感與搔抓循環。至於其先後順序，目前還沒有定論。

### 保濕劑

保濕劑的成分基本上可以分成三大類<sup>11</sup>：封閉型保濕劑(occlusive)、潤濕型保濕劑(humectant)和潤膚型保濕劑(emollient)。封閉成分在皮膚表面及角質層之間形成一個疏水性的「保護膜」，宛如在皮膚上打一層蠟，以達到「隔絕」效果，降低水分散失。大部份的封閉成分為油相保養成分，觸感較為油膩，常見的有：凡士林、羊毛脂、礦物油、矽衍生物等。潤濕成分的結構含側基，與水分子形成氫鍵，可以在角質層「外」或角質層「間」吸引水分，彷彿一塊吸水的海綿。大部份的濕潤成分為能溶於水的水相保養成分，例如：甘油、玻尿酸、丙二醇。潤膚成分則如水泥般，可以填補角質細胞之間的空隙，增加皮膚的順滑感，達到修飾作用。其大多為油相保養成分，且可再細分成四大類：防護性、脂肪性、收斂性和乾燥性。除此之外，含生理性油脂(例如：神經醯氨)的保濕成分，算是比較新的成分。一些保濕產品會透過特殊乳化技術(MVE, multivesicular emulsion

system)，局部釋放至角質層。

而使用封閉性保濕劑，例如：凡士林，是否會阻塞毛孔、有致痘性（acnegenic）或致粉刺性（comedogenic），是因人而異的<sup>12</sup>。許多化妝品業者所謂的「致痘性」、「致粉刺性」，其實都是從動物實驗而來。最有名的就是「兔耳實驗」，也就是將某成分塗抹在兔耳朵上，觀察兔耳的毛囊接下來的組織學變化。若有接近青春痘的組織學變化，這個成分就被認為有「致痘性」；若有接近粉刺的組織學變化，這個成分就被認為有「致粉刺性」。但是，兔耳不是人耳，不能代表在人體上的變化。「自我人體測試」才是比較有意義的檢測方法，畢竟每個人對保濕劑的反應都不盡相同。

### 保濕劑在異位性皮膚炎預防上的相關研究

使用保濕劑可以提供皮膚額外的脂質<sup>11</sup>，降低經皮水分散失度，避免水分散失，增加角質層含水量。當環境中有過敏原侵入皮膚的角質層時，可以啟動皮膚屏障本身的修復機制。如果能善用保濕劑裡的成分，例如：使用屬於潤濕成分的玻尿酸吸水至角質層，再加上屬於封閉成分的凡士林加強鎖水，勤擦，可以減少外因性或內因性的水分流失，有助於預防異位性皮膚炎。

2014年一篇由英國和美國合作的先導性研究<sup>13</sup>，發現從出生起在嬰兒身上塗抹保濕產品是一個安全、可行且能有效降低異位性皮膚炎發生的方法。這篇隨機對照試驗總共有124位

高風險罹患異位性皮膚炎的健康足月兒(其父母或兄弟姊妹中有人被診斷異位性皮膚炎、氣喘或過敏性鼻炎)，以1比1的比例分成實驗組及對照組。分配到實驗組的嬰兒，其父母被要求從出生至最晚出生後3週內，每日將保濕劑塗抹在嬰兒除了頭皮以外的全身皮膚，並且持續塗抹直到6個月以後。研究結果顯示，所有家長都認為在嬰兒身上塗抹保濕劑是個可行的方法，並且和對照組相比，被診斷異位性皮膚炎的相對風險降低了50% (relative risk, 0.50; 95% CI, 0.28-0.9; P = .017)，且也未有和塗抹保濕劑相關的併發症。

除了上述的研究外，同一時期的同一期刊也刊登了一篇日本的隨機對照試驗<sup>14</sup>。這篇研究收入118位高風險罹患異位性皮膚炎的嬰兒(其父母或兄弟姊妹有人被診斷異位性皮膚炎)，以1比1的比例分成實驗組及對照組。實驗組的嬰兒從出生後1週內開始每天塗抹保濕劑，而對照組則依照人體試驗委員會的要求每日塗抹凡士林。研究結果發現，在32週後，實驗組比對照組降低了32%發生異位性皮膚炎的機會(P= .012)，並且也未發現有保濕劑相關的併發症。除此之外，根據檢測血清中的抗蛋白免疫球蛋白E(anti-egg white IgE) 發現有異位性皮膚炎的患者，其過敏致敏率高於無異位性皮膚炎的嬰兒(P=.043, odds ratio, 2.86; 95% CI, 1.22-6.73)，但和是否塗抹保濕劑並無顯著相關。而在實驗組也發現，在第12週以及第24週所測量的下肢角質層含水量皆比對照組高(P < .05)。

這兩篇研究皆顯示，針對有高風險罹患異位性皮膚炎的嬰兒，從出生起在身上塗抹保濕產品，可以有效的降低異位性皮膚炎發生的機會。然而，這兩篇研究的主要限制在於較小的規模以及較短的追蹤時間。目前在英國正在進行的BEEP trial (Barrier enhancement for eczema prevention)<sup>15</sup>有1,400位參與者且預計追蹤5年，期待這篇研究可以提供關於使用保濕劑在異位性皮膚炎預防上更明確、更完整的資訊。

### 其他關於預防異位性皮膚炎的認知

除了使用保濕劑來預防異位性皮膚炎外，服用益生菌和使用抗組織胺也曾在文獻中被討論<sup>16</sup>。目前認為過敏性疾病是屬於第二型T輔助細胞過強的不平衡狀態，而腸道菌會影響免疫功能以及罹患過敏性疾病的風險，且在患有異位性皮膚炎的嬰幼兒有觀察到腸道菌種的多樣性較低之情形。因此有許多研究希望藉由服用益生菌來改變腸道菌種與促進第一型T輔助細胞免疫反應，進而抑制第二型T輔助細胞免疫反應，以此來預防兒童成為過敏兒。在2015年的一篇涵蓋4,755位孩童的系統性回顧與統合分析<sup>16</sup>，發現在生產前及出生後服用益生菌，可顯著降低得到異位性皮膚炎的風險(relative risk, 0.78; 95% CI 0.69-0.89, P =.0.003)。不過這些研究的實驗方法不盡相同(例如：服用益生菌的時間、劑量、種類、時機等)，且目前也沒有明確的指引建議在懷孕時或者出生後服用益生菌來預防異位性皮膚炎。

在治療異位性皮膚炎時，抗組織胺常被用來改善過敏的症狀。藉由阻斷第一型組織胺接

受器，可減少組織胺的釋放，進而減輕身體對過敏原的過敏反應。然而在預防方面，大部分研究著重在抗組織胺對氣喘的預防，對異位性皮膚炎預防上的角色研究有限，因此無法下結論。

### 結語

異位性皮膚炎是兒童常見的皮膚疾病，且其疾病特色為搔癢難耐且容易反覆發作，對患者與其家庭無論身心、社交或經濟層面都有一定程度的影響。目前在異位性皮膚炎的預防方面，針對有高風險的嬰兒，在出生後早期塗抹保濕劑，比起服用益生菌或使用抗組織胺，似乎是更可行、有效的方法，但需要更大型的研究來證實。期待目前正在進行的BEEP trial能為我們帶來解答。

### 參考文獻

1. Stephan W, Natalija N: Atopic dermatitis. *Lancet* 2016; 387: 1109-22.
2. Hwang CY, Chen YJ, Lin MW: Prevalence of atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in Taiwan: a national study 2000 to 2007. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(6): 589-94.
3. Yan DC, Ou LS, Tsai TL: Prevalence and severity of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema in 13- to 14-year-old children in Taipei, Taiwan. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(6): 579-85.
4. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL: Guidelines of care for the management of

- atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(2): 338-51.
5. van den Oord RA, Sheikh A: Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339.
  6. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E: Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(6): 1361-70.
  7. Bivash R. Dasgupta, John Bajor, Dawn J. Mazzatti: Function and the Skin Barrier. Jeffrey Dover, Murad Alam, Zoe Draelos. *Cosmeceuticals: Procedures in Cosmetic Dermatology Series*. 3rded, 2016. Elsevier Inc. USA. P.3-7
  8. Peng W, Novak N: Pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(3): 566-74.
  9. Emma GY, Andrea W, Jusleen A.: atopic dermatitis: pathogenesis. *Semin Cutan Med Surg* 2017 (36) 3.
  10. Tess McPherson: Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Indian J Dermatol* 2016; 61(6): 649-55.
  11. Albert M. K.: Petrolatum is not comedogenic in rabbits or humans: A critical reappraisal of the rabbit ear assay and the concept of “acne cosmetica” . *J Soc Cosmet Chem* 1996; 47(1):41-8.
  12. James Q. Del Rosso: Moisturizer and Barrier Repair Formulations. Jeffrey Dover, Murad Alam, Zoe Draelos. *Cosmeceuticals: Procedures in Cosmetic Dermatology Series*. 3rded, 2016. Elsevier Inc. USA. P.81-89
  13. Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM: Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4): 818-23.
  14. Horimukai K, Morita K, Narita M: Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4): 824-30.
  15. Chalmers JR, Haines RH, Mitchell EJ: Effectiveness and cost-effectiveness of daily all-over-body application of emollient during the first year of life for preventing atopic eczema in high-risk children (The BEEP trial): protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2017; 18(1): 343.
  16. Scarlett B, Albert CY: Current concepts in the prevention of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2018; 36: 668-71. 