尋常性痤瘡致病機轉與治療新觀念



呂建駒[1] 顏啟華[2]

前言

尋常性痤瘡(Acne vulgaris)，俗稱青春痘，因好發於青少年時期，過去曾被認為是成長過程中一種生理現象。但隨著人們對於健康定義的改變、在醫學上對於病程了解更加深入，痤瘡現在已經被認為是一種慢性發炎性疾病，而不單單只被認為是一個自限性(self-limited)疾病。其後續可能造成生理上的疤痕，與心理上的創傷，並不一定可以自然痊癒。有許多研究發現，痤瘡與痤瘡留下的疤痕，可能會造成許多負性心理疾病，例如焦慮、憂鬱與社會退縮(social withdrawal)。此文在探討痤瘡致病機轉與治療新觀念。

致病機轉

痤瘡發生原因至今尚未完全明瞭，目前認為主要致病原因有以下四項：(1)皮膚毛囊內的皮脂腺分泌過多油脂；(2) 痤瘡桿菌(Propionibacterium acnes)在毛囊內殖生(colonization)；(3)毛囊角質化(keratosis)的異常；(4)發炎調節物質(immune modulator)的釋放。過去研究發現，人體內分泌過多雄性素(androgen)，會促進皮脂腺與角質化過度增生，造成油脂分泌與角質脫落(desquamation)增加。最先形成的是細微粉刺(microcomedo)，細微粉刺因為皮脂的累積、毛囊擴大和過度角質化，會形成開放粉刺(open comedo)或是封閉粉刺(close comedo)。而這樣的毛囊環境改變，會使得痤瘡桿菌容易在毛囊內殖生，藉由痤瘡桿菌和一些產生的發炎調節物質(如IL-1α、IL-β、TNF-α等)，可以活化發炎細胞，主要是CD4 T細胞和巨噬細胞，形成發炎反應。最近新的研究顯示，發炎反應可能在過度角質化之前，就已經開始。

臨床表現與分類

痤瘡最常見之部位是以臉部為主，其他好發部位則是在脖子、前胸、背部及上臂等。在分類上可概略分為發炎性與非發炎性病灶。非發炎性病灶即為粉刺(comedo)。而發炎性痤瘡，依程度可分為

1 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 住院醫師
2 中山醫學大學附設醫院 家庭暨社區醫學部 主任
關鍵字：Acne vulgaris, Topical retinoid, Benzoyl peroxide, Isotretinoin, Scar

輕度(mild)、中度(moderate)和重度(severe)。輕度痤瘡是有多數粉刺和少數丘疹(papule)或是膿皰(pustule)，但無結節性病灶(nodule)；中度痤瘡是有較多丘疹和膿皰，並有少數結節產生；而重度痤瘡則是形成許多結節、球狀(conglobate)或囊腫(cyst)病灶。

治療

一般痤瘡治療，乃依照其嚴重程度來決定治療方式。輕微痤瘡可能只需考慮外用藥物，而較嚴重痤瘡就需要搭配口服藥或其他方式治療。對於痤瘡治療的建議如表一，下文則是對於常見痤瘡用藥做一簡介。

外用藥物 (Topical treatment)

1. 外用維他命A酸(Topical retinoid)：

外用維他命A酸目前被認為是治療痤瘡的第一線首選用藥，對於多數痤瘡的致病機轉都有抑制效果。其作用可減少細微粉刺的形成與抑制粉刺的成熟，促進毛囊角質的正常化，輕微的殺菌效果和抑制發炎反應。另外在併用其他藥物時，可增加其他藥物對於病灶的穿透力，達到更佳效果。而其常見副作用為皮膚乾燥、燒灼感、刺激性與光敏感性。目前所有外用維他命A酸中，Adapalene 0.1%(Differin, Acure)被認為具有相同療效、較少副作用與相對來說較為輕微的光敏感性，對大部分患者都有不錯的耐受性，所以也較為被廣泛使用。外用維他命A酸同時也是持續性治療的首選用藥。

2. 過氧化苯(Benzoyl peroxide, BPO)

過氧化苯，簡稱BPO，具有比外用維他命A酸更強之抑菌效果，對於已經形成丘疹或是膿皰的病灶有很好療效，且較少有產生抗藥性問題。但缺點是對粉刺的消除效果較差，且刺激性甚強，所以通常建議局部使用於發炎性病灶，可以和外用Adapalene或是外用抗微生物劑搭配使用，療效更好。

3. 外用抗微生物劑(Topical antimicrobial agents)

外用抗微生物劑，其主要可減少痤瘡桿菌生長，並具有抗發炎效果，但是單獨使用的效果不佳，一般建議和外用維他命A酸或是BPO等搭配使用。目前較常使用的是Clindamycin，Erythromycin和Fusidic acid(Fucidin)。

4. 杜鵑花酸(Azelaic acid)

具有抑菌和溶解角質的效果，可與外用抗微生物劑合併使用。使用上會有皮膚刺激性，對於發炎後的色素沉澱有不錯的療效。

5. 其他外用藥物

水楊酸(salicylic acid)具有改善角質化異常效果，可以做為替代性外用藥物的選擇之一。

系統性藥物 (Systemic treatment)

1. 口服抗生素(Oral antibiotics)

目前在痤瘡治療中，較常用之口服抗生素，包括Erythromycin(250至500毫克，一日兩次)、Tetracycline(250至500毫克，一日兩到四次)、Doxycycline(50至100毫克，一日一到兩次)和Minocycline(50至100毫克，一日一到兩次)，其作用包括殺菌與抗發炎效果。一些臨床研究證實，與外用維他命A酸合併使用，針對中度痤瘡病灶具有很好的療效。副作用可能有腸胃道不適、肝功能異常、色素沉澱或是光敏感性等等。

2. 荷爾蒙療法(Hormone therapy)

其作用機轉為抑制體內雄性素(androgen)，可有效減少皮膚油脂分泌，根據作用方式可分為抑制雄性素藥物如口服避孕藥；抗雄性素(antiandrogens)如Spironolactone。此類治療適合油脂過度分泌的女性患者，可作為婦女治療痤瘡之替代性療法，但男性患者則不建議使用。而患有雄性禿或是想要避孕之婦女也可以考慮此類治療。另外口服類固醇也有抑制雄性素生成的效果，且能抑制發炎反應，但因副作用較多，且長期使用反而會造成類固醇痤瘡，故只建議在急性發作期或是嚴重之痤瘡，使用低劑量，數天至數週的短期療程，以避免副作用產生。

3. 口服異維A酸(Oral isotretinoin)

也就是俗稱之口服A酸，其對於所有痤瘡之致病因子都有作用，抑制皮脂分泌效果強，也有抗發炎、改善角質化異常、抑制發炎調控因子和抑菌作用，是目前所有治療痤瘡藥物中最有效的一種，只需單一使用，不必併用其他口服或外用藥物，幾乎大部分患者都可達到明顯的改善。但因副作用較多，目前只建議用在嚴重痤瘡患者。其副作用包括皮膚乾燥、口角炎(cheilitis)、眼部乾燥、肌肉疼痛、常見的血脂肪上升與罕見的骨骼、肝腎功能異常等等。上述副作用，都可在停藥後獲得改善，但還有一個最嚴重的問題，是女性患者在使用過程中懷孕，會導致嚴重畸胎(teratogenesis)產生，在生育年齡婦女之使用上要非常小心，懷孕的可能性是必須避免的。另外一項在最近十年備受矚目與爭議的問題，則是可能引發憂鬱症或其他精神疾病，例如精神分裂症(schizophrenia)的危險。但是因為研究設計的困難，我們很難辨別憂鬱症的發生，是因為藥物的作用還是痤瘡本身所引起的，而目前並沒有強烈證據，可證明口服A酸和憂鬱症的相關性，甚至在美國的一個大型研究中，統計出的自殺發生率，比一般正常族群的發生率還低。但是許多研究發現，在已經患有憂鬱症或其它精神疾患的病人，使用口服A酸可能會導致其精神症狀的加劇，在這類患者當中，使用上必須特別小心。使用上，建議劑量為每公斤每天0.5至1毫克。在治療的第一個月，劑量上建議不要超過每公斤每天0.5毫克。整個療程一般為4到5個月，而少數患者可能需要6到8個月以上之療程。

其他治療(Other treatment)：

照光治療(Light-based therapy)在最近幾年有一些新的進展，包括藍光(Blue light)、紫外光(UVA、UVB)、雷射(Laser)與光動力療法(Photodynamic therapy)。藍光與紫外光的主要原理是藉由痤瘡桿菌的光敏感性，來達到抗菌效果。而雷射與光動力療法，則除了減少痤瘡桿菌之外，可以破壞皮脂腺，減少皮脂分泌。但是這些療法，因為目前證據等級不足，還需更多的研究投入，來確立它們在痤瘡治療中之角色。

疤痕的分類與處理

在痤瘡治療中，疤痕(scars)往往是患者最在乎，但也是最難處理之部份。痤瘡造成的疤痕大致分為三類：

1. 表淺性疤痕(Superficial scar)：

表淺性疤痕通常不是真正的疤痕，往往是發炎後造成之色素沉澱，一般不需要治療，可以在數個月後恢復，若想要早點恢復，可以考慮使用杜鵑花酸或外用維他命A酸治療，並加強防曬。

2. 萎縮性疤痕(Atrophic scar)：

真正的疤痕中，萎縮性疤痕是比較常見者，原因是皮膚在發炎過後，膠原(collagen)沉積不足所造成。依照外觀可分為三類：(1)冰錐型(icepick)，(2)滾動型(rolling)，(3)車廂型(boxcar)。治療上可以考慮物理性磨皮(dermabrasion)、果酸換膚(chemical peels)或是雷射治療。

表一　痤瘡治療流程表(Acne Treatment Algorithm)

痤瘡嚴重度	輕度		中度		重度
	粉刺	少數丘疹或膿皰	多數丘疹或膿皰	結節性病灶(>0.5cm)	結節或球狀病灶
首選用藥	外用維他命A酸	外用維他命A酸 + 外用抗微生物劑	口服抗生素 +外用維他命A酸 +/- 過氧化苯	口服抗生素 + 外用維他命A酸 + 過氧化苯	口服異維A酸2
替代用藥	其他外用維他命A酸 或 杜鵑花酸 或 水楊酸	其他外用抗微生物劑 + (其他外用維他命A酸 或 杜鵑花酸)	其他口服抗生素 + 其他外用維他命A酸 +/- 過氧化苯	口服異維A酸 或 (其他口服抗生素 + 外用維他命A酸 +/- 過氧化苯/杜鵑花酸)	高劑量口服抗生素 + 外用維他命A酸 + 過氧化苯
替代用藥(女性)	外用維他命A酸	外用維他命A酸 + 外用抗微生物劑	口服抗雄性激素 + 外用維他命A酸/杜鵑花酸 +/-外用抗微生物劑	口服抗雄性激素 + 外用維他命A酸 +/- 口服抗生素 +/- 外用抗微生物劑	高劑量口服抗雄性激素 + 外用維他命A酸 +/- 外用抗微生物劑
持續性治療	外用維他命A酸　或　外用維他命A酸+/-過氧化苯				

說明：1. 考慮物理性方法去除粉刺；2. 若復發則考慮第二次療程；3. 在懷孕婦女，有些藥物的選擇是被限制的
資料來源：參考資料2

3. 肥厚性疤痕(Hypertrophic scar)與蟹足腫(Keroid)：

過度膠原沉積所造成，形成粉紅色或紫色突起性結節，通常與體質有關。肥厚性疤痕的邊緣，會侷限在原本發炎的部位；而蟹足腫的病灶邊緣則會超過原本發炎的範圍。治療上可選擇病灶內藥物注射(corticosteroid、5-fluorouracil、bleomycin)、壓迫治療(compression)、或是雷射。另外肥厚性疤痕可以考慮手術治療，但若是蟹足腫患者，在手術切除後，反而可能會造成患部範圍的增加，因此不建議使用手術治療。

討論

在痤瘡治療藥物中，由於抗生素與抗微生物劑長期使用造成之抗藥性，目前已經慢慢被重視。口服抗生素的使用，建議在第6到8週評估其療效，並且整個療程盡量不要超過3個月；外用抗微生物劑並不被建議用在持續性治療，並且可以考慮使用過氧化苯來取代或搭配，來減少可能產生的抗藥性。口服A酸之安全性問題是目前常常被討論的題目，懷孕預防計畫(Pregnancy Prevention Program, PPP)的制定與執行，對接受口服A酸治療的婦女有絕對的必要性，建議在使用前一個月到使用後至少一個月的期間，接受嚴格避孕措施與每個月驗孕檢查。而對所有接受口服A酸治療的患者，都建議每三個月抽血檢查一次，來監測血脂肪與肝功能狀態。

參考資料

1. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D et al: Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
2. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V et al: Global Alliance to Improve Outcomes in Acne: New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. J Am Acad Dermatol. 2009;60(5 Suppl):S1-50.
3. Feldman S, Careccia RE, Barham KL, Hancox J: Diagnosis and treatment of acne. Am Fam Physician. 2004;69:2123-30.
4. Haider A, Shaw JC: Treatment of acne vulgaris. JAMA. 2004;292:726-35.
5. Chivot M: Retinoid therapy for acne. A comparative review. Am J Clin Dermatol. 2005;6:13-9.
6. Goodfield MJD, Cox NH, Bowser A : Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. Br J Dermatol. 2010:162:1172 – 9.