



## 異位性皮膚炎致病機轉 新觀點

林栗仔<sup>1,2</sup> 蔡崇煌<sup>3,4</sup>



### 前言

異位性皮膚炎(atopic dermatitis)又稱為atopic eczema，是常見的慢性皮膚疾病之一，在過去的醫學觀點中，異位性皮膚炎被視為是過敏與免疫系統的疾病，且我們對異位性皮膚炎的解釋僅限於病灶上的發炎反應。近幾年對異位性皮膚炎的研究則是從免疫學的角度轉移至皮膚構造本身及基因學，以此角度出發，並且將疾病解釋擴大至非病灶部位的皮膚(non-lesional skin)。異位性皮膚炎被重新定義為皮膚屏障缺陷(epidermal barrier defect)，在2006年關鍵性的研究發現filaggrin (FLG)基因與異位性皮膚炎有強烈相關性，該基因位於染色體1q21.3(ATOD2)上。異位性皮膚炎患者的皮膚缺陷不僅限於發炎部位，非病灶部位的皮膚也同樣有屏障缺陷的問題，以致於病患對環境中的過敏原產生過度反應(hypersensitivity)，免疫系統才開始進行必要的反應。因此，若把異位性皮膚炎單單視為過敏與免疫性疾病，則

只是看到疾病的表現之一，問題真正的源頭在於皮膚屏障缺陷，使得水分不斷從皮膚流失(transepidermal water loss, TEWL)，皮膚變得乾且癢，環境中的過敏原容易侵入皮膚，使皮膚產生過敏及免疫系統反應，所以基因與環境的交互作用才是異位性皮膚炎的根本原因。

### 臨床症狀

異位性皮膚炎在已開發國家的盛行率高達20%，其主要症狀為慢性、反覆發作、皮膚癢，在嬰兒時期(infant)病灶可見於臉部雙頰、四肢伸側，然而，到兒童時期(childhood)則因為反覆搔抓而使皮膚變厚且皮膚紋路明顯的苔癬化(lichenification)，此時期常見的病灶部位為四肢屈側。與異位性皮膚炎相關的疾病還有過敏性鼻炎(allergic rhinitis)及氣喘(asthma)，病患常有相關家族史，稱之為異位性體質(atopy)。

### 皮膚屏障缺陷與相關基因

#### 皮膚屏障

構成皮膚屏障功能的細胞存在於皮

1 美國波士頓醫學中心皮膚科研究員

2 美國明尼蘇達大學公共衛生研究所

3 澄清綜合醫院中港分院家庭醫學科

4 朝陽科技大學生化科技研究所

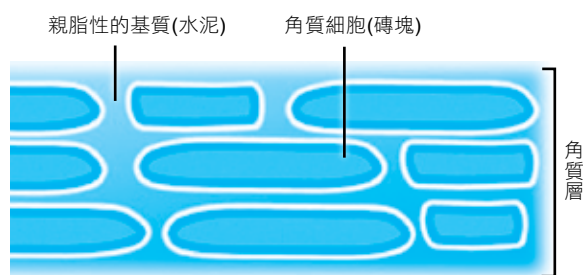
關鍵詞：atopic dermatitis, epidermal barrier defect, filaggrin



膚的最外層-角質層(stratum corneum)，目前對角質層的模型概念為已分化完全的角質細胞(corneocytes)連結成磚牆(brick wall)，磚牆周圍由親脂性的基質(mortar)所構成(圖一)。角質層中與皮膚屏障功能相關的蛋白質有filaggrin, loricrin, involucrin，以及蛋白水解酵素(protease)、反蛋白水解酵素(antiprotease)參與蛋白質的轉譯後修飾(posttranslational modifications)。另外，在角質細胞周圍的親脂性脂質中含有一種神經磷脂(sphingolipid)的ceramide，能保持水分不流失，但是異位性皮膚炎患者身上的神經髓磷脂去醯基酵素(sphingomyelin deacylase)活性增加，使得ceramide被分解的量增加，導致皮膚水分的保持能力下降。

### Filaggrin(FLG)基因

過去的研究大多把焦點放在與免疫系統相關的基因，但在2006年有突破性的研究發現，FLG基因位於染色體1q21.3，FLG基因是促使皮膚做最終分化(terminal differentiation)及構成皮膚屏障的關鍵蛋白質，若是一個人身上的兩個



圖一 皮膚屏障模型圖(摘自Wolff K等, 2008)

FLG基因失去作用(loss-of-function)或致無效的突變(null mutation)，便容易罹患早發性異位性皮膚炎，而且FLG基因在與異位性皮膚炎相關的氣喘(atopic dermatitis-associated asthma)也扮演重要角色。

當我們了解在有病灶的皮膚上有屏障缺陷的問題後，2007年開始有學者研究異位性皮膚炎患者非病灶上的皮膚，評估其水分流失的情形，研究發現即使沒有病灶的患者皮膚，卻仍然有屏障缺陷的問題，環境中的刺激物較容易侵入患者皮膚，並產生組織上或相關免疫反應。

然而FLG基因失去作用並非全然先天性的，後天的免疫調節也會影響該基因的表現。在沒有FLG基因突變的病人中，免疫細胞TH2在有病灶皮膚的過度表現，會使得FLG基因的表現減弱，尤其是在已經帶有一個FLG突變的異形合子(heterozygous)，其有病灶的皮膚更是顯著性的減弱FLG基因的表現。

水分流失在有FLG基因突變與沒有FLG基因突變的患者相較之下並沒有比較高，此結果顯示出除了FLG基因以外，仍有其他基因影響皮膚屏障功能，如SPINK5 (serine peptidase inhibitor Kazal type 5)基因、KLK7(kallikrein-related peptidase 7)基因皆參與蛋白質的轉譯後修飾(posttranslational modifications)。KLK7基因經轉錄轉譯後的蛋白質為角質水解酵素(stratum corneum chymotryptic enzyme,



SCCE)，其作為FLG基因的轉譯後修飾；SPINK5基因所製造的蛋白質具有調節角質水解酵素的功能。

### 異位性皮膚炎與尋常性魚鱗癬(ichthyosis vulgaris)

異位性皮膚炎患者身上也可見尋常性魚鱗癬的徵狀，尋常性魚鱗癬是FLG基因突變的體染色體顯性遺傳疾病，是魚鱗病中最常發生的種類，雖然FLG基因是異位性皮膚炎最重要的基因，但仍有其他基因突變也與異位性皮膚炎相關，也就是說異位性皮膚炎與多個基因有相關性，然而尋常性魚鱗癬卻是單一基因的疾病。

### 免疫系統

過去我們對異位性皮膚炎的致病機轉傾向於以免疫系統為主軸來解釋，認為免疫系統的不協調，使免疫球蛋白IgE致敏化(sensitization)，局部性的發炎進而使病灶處的皮膚產生皮膚屏障缺陷。但近幾年的研究顯示出對異位性皮膚炎的病因解釋轉趨向於皮膚屏障缺陷為主因，免疫反應則為局部皮膚表現出來的現象。

### 先天性免疫力(innate immunity)

與外界環境相接觸的表皮細胞為免疫系統第一道防線，具有特殊的受體TLR(toll-like receptors)能與環境中的病原體結合，促進抗菌肽(antimicrobial peptide)產生，如defensins, cathelicidins。異位性皮膚炎以TH2細胞為主要的免疫細胞

(T helper 2 predominance)，釋放出細胞激素(cytokines)白芥素-4(IL-4)及白芥素-13(IL-13)，會抑制抗菌肽產生，因此異位性皮膚炎患者對抗致病原的第一道防線功能降低，容易使病菌繁殖於皮膚造成感染，如金黃葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、皮屑芽孢菌(*malassezia*)。

### 免疫球蛋白IgE致敏化

皮膚是免疫球蛋白IgE致敏化(sensitization)的發生位置，其先決條件是皮膚必須存在屏障缺陷，環境中的刺激物才有機會接觸到皮膚的抗原呈現細胞(antigen presenting cell)，免疫反應才揭開序幕。然而，早發型的異位性皮膚炎通常不會發生免疫球蛋白IgE致敏化，其發炎反應的產生原因仍不明，可能與搔抓使表皮細胞釋放出細胞激素有關。

### 雙階段性T細胞媒介疾病(biphasic T-cell mediated diseases)

異位性皮膚炎的免疫反應分成急性期與慢性期兩階段，是雙階段性T細胞媒介的疾病。表皮層中的樹狀細胞主要為朗格爾罕氏細胞(Langerhans' cell)，為骨髓性樹狀細胞(myeloid dendritic cell)，表面有免疫球蛋白IgE及受體FcεRI，在急性期能將所接觸到環境中的刺激物呈現給位於淋巴結中的T淋巴球，使其走向以TH2為主的路線，表皮層中的朗格爾罕氏細胞亦能吸引單核球移入表皮轉變成



發炎性樹狀表皮細胞(inflammatory dendritic epidermal cells, IDEC)，IDEC也是屬於骨髓性樹狀細胞(myeloid dendritic cell)，表面有免疫球蛋白IgE及受體Fc $\epsilon$ RI，能增強過敏性免疫反應，且釋出發炎性細胞激素白芥素-1(interleukin-1)、白芥素-6(interleukin-6)、腫瘤壞死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。當發炎性樹狀表皮細胞(IDEC)可將TH2轉成以TH1或TH0為主的路線，使異位性皮膚炎進入慢性期。慢性期主要的細胞激素為干擾素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ )、白芥素-12(interleukin-12)、白芥素-5(interleukin-5)，及GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)。

### 癢與搔抓循環(Scratch itch cycle)

因為癢而搔抓造成的機械性傷害會促使皮膚釋放發炎相關的細胞激素，並使得異位性皮膚炎的病灶惡化，這樣的惡性循環稱之為癢與搔抓循環。異位性皮膚炎的重要症狀，如皮膚癢的原因尚不清楚，肥胖細胞 (mast cell)釋放出組織胺(histamine)並非唯一因素，且抗組織胺對異位性皮膚炎的止癢效果並不好，會選用第一代口服抗組織胺的原因是取其有鎮靜效果，夜間使用以對抗因為半夜癢惡化而干擾睡眠，外用抗組織胺藥膏則不僅止癢效果不佳，還可能造成皮膚致敏化，所以不建議使用。外用類固醇或外用免疫抑制劑(calcineurin inhibitors)則有較好的止癢

效果，由此顯示出與發炎相關的細胞或免疫細胞應該才是主要造成異位性皮膚炎的癢。

### 益生菌的免疫調節

人體的腸道中有千萬種細菌，將對人體有益且原本就生存在腸道中的細菌純化後做成健康食品稱為益生菌。為檢驗益生菌對有異位性皮膚炎的兒童的成效，以十三組隨機對照試驗(randomized controlled trial)作分析，以SCORing index Atopic Dermatitis (SCORAD)計算疾病的嚴重程度及範圍，發現益生菌，尤其是Lactobacillus rhamnosus GG，對一部分異位性皮膚炎患者有預防效果，有些研究結果可以降低疾病嚴重度，但是幾乎所有的研究都顯示不會改變或影響發炎反應的細胞激素。

### 異位性皮膚炎的處置

異位性皮膚炎首重平時皮膚的良好照顧(skin care)，避免因屏障缺陷所帶來的水分流失造成乾、癢，平時應勤擦拭乳液，對於特別乾燥的部位可用普通的凡士林(plain vaseline)加強，避免洗過熱或是過久的熱水澡，對於身體及臉部清潔用品要慎選，避免鹼性過強的產品，以清潔用品清洗時只要輕抹身上重點部位，如腋下、陰部、頸部，其他部位以微溫的清水沖洗即可，不需使用清潔用品，以避免過度清潔而使皮膚更乾燥。





## 結論

由於異位性皮膚炎的根本問題在於皮膚屏障缺陷，保水能力不足，不論是在患者病灶上的皮膚或非病灶上的皮膚皆然，抵抗環境中的刺激物的功能較差，所以異位性皮膚炎患者較容易有接觸性皮膚炎或過敏反應。若是病患經醫師診斷為異位性皮膚炎，臨床上雖然可檢驗潛在的過敏原，包括檢驗對食物及對環境上的過敏，但是檢測過敏原對異位性皮膚炎的意義在於食物或環境過敏原造成第一型過度反應(type I hypersensitivity)，而並非所有異位性皮膚炎患者都有致敏化，且皮膚屏障缺陷才是異位性皮膚炎的根本問題，若是過分強調遠離過敏原，不再食用特定的食物，反而可能有營養攝取失衡的問題，對於兒童的成長發育反而不利。本文透過了解異位性皮膚炎的疾病機轉，如皮膚屏障及相關基因與環境的交互作用，使我們不僅能夠在預防、治療與衛教上提供病患最新的醫療訊息與支持，在長期的治療策略上也能有所依據。

## 參考資料

1. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;38:441-6.
2. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th Ed: <http://www.accessmedicine.com>
3. Weidinger S, Baurecht H, Wagenfeil S, et al: Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5), kallikrein-related peptidase 7 (KLK7), and filaggrin (FLG) polymorphisms to eczema risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122:560-8.
4. Bieber T: Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2008;358:1483-94.
5. Betsi GI, Papadavid E, Falagas ME: Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:93-103.