

小分子皮膚外用藥物的新進展

◎林口長庚皮膚部主治醫師 陳冠仔

封面故事



專長 | 兒童青少年皮膚疾病、異位性皮膚炎、接觸性皮膚炎

「**醫**師開給我擦皮膚的藥膏，是不是都有類固醇？」這是看診時最常被問的問題之一，也是民眾常有的疑慮。外用類固醇確實是最常用的皮膚外用藥物，但隨著研究進展及新技術的開發，近幾年，愈來愈多非類固醇的免疫調節外用藥問世，小分子藥物也加入這個行列。

● 外用PDE - 4 抑制劑 — Crisaborole

Crisaborole 乳膏為目前在台灣核准上市的外用磷酸二酯酶 4 型 (PDE-4, phosphodiesterase 4) 抑制劑，適用於輕度至中度異位性皮膚炎 (Atopic dermatitis) 的成人及 3 個月大以上兒童。PDE-4 是一種細胞內酵素，藉由分解環磷酸腺苷 (cAMP) 調控發炎反應，主要存在於免疫細胞、上皮細胞和腦細胞中。cAMP 所參與的細胞傳遞路徑可以抑制許多促進發炎的細胞激素產生。因此，當 PDE-4 被抑制，cAMP 不被分解，就能抑制發炎反應。這些發炎反應恰好包含了許多在異位性皮膚炎皮膚細胞中活躍的路徑，因此使用外用 PDE-4 抑制劑可以改善皮膚症狀、減少癢感、增進上皮細胞的保護屏障功能。



▲ 圖一：手部的濕疹，斷斷續續使用外用類固醇藥物效果不佳，使用 Crisaborole 藥膏 2 週後，濕疹和裂開傷口皆有明顯改善 (A、B 為使用前；C、D 為使用後)

Crisaborole 可以使用於全身各處的皮膚，包含臉部及皮膚皺摺處。平均在使用後 4~5 天內，可以明顯感受到癢感改善；在使用 4 週後，有 3 成的病人可以達到病灶完全消失或顯著的改善，而且效果可以持續到 48 週。初次使用少部分的人 (約 4%) 可能會有灼熱、刺痛感，但通常 (約 8 成) 在一天內就能緩解；其他比較少見 (<1%) 的不良反應包括接觸性蕁麻疹和過敏型接觸性皮膚炎，若使用後有任何不適，建議隨時向醫師反應。

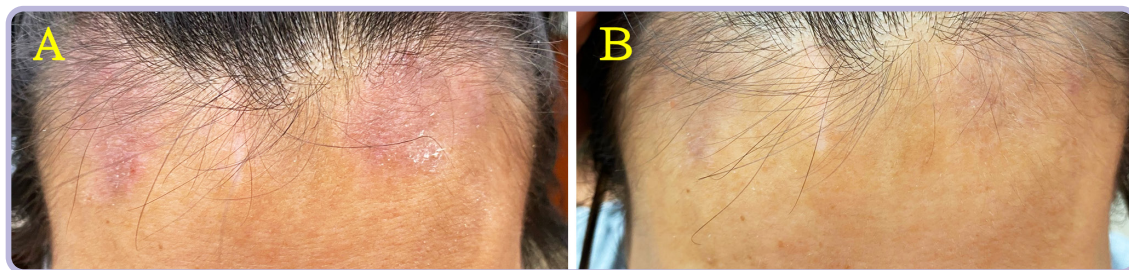
還有一些 PDE-4 抑制劑，例如 Difamilast 乳膏，已在日本核准上市，適用於輕度至中度異位性皮膚炎的成人及 2 歲以上兒童；而 Roflumilast 乳霜在美國可

以使用於 12 歲以上的乾癬病人，不過這些藥都還未引進台灣。

下面再介紹幾個已在國外上市，台灣尚未上市，但具有潛力的外用小分子藥物。

● 外用 JAK 抑制劑

JAK (Janus Kinase) 是當今免疫界很火紅的主角，台灣已經有多款口服 JAK 抑制劑上市；外用 JAK 抑制劑是否也有效果的試驗，亦正如火如荼的進展中。針對異位性皮膚炎的治療，其中一種 Ruxolitinib 乳霜已在美國核准上市，另一種 Delgocitinib 乳膏則在日本核准上市。JAK 是細胞激素產生作用的訊息傳遞路徑中重要的激酶，可以活化多條和發炎、癢感相關的反應。JAK 家族的成員有 4 個，JAK1、JAK2、



▲ 圖二：臉部濕疹多年，對外用類固醇反應不佳、也擔心副作用，嘗試使用 Crisaborole 藥膏，6 週後幾乎痊癒 (A 為使用前；B 為使用後)，追蹤至今 4 個多月皆未復發

JAK3 和 TYK2，藉由在激素受體上互相配對或結合發揮作用，活化不同的路徑。JAK 抑制劑與 JAK 結合，便可抑制這些 JAK 活化的反應。Ruxolitinib 可以抑制所有的 JAK，Delgocitinib 則抑制 JAK1 和 JAK2。Ruxolitinib 乳霜目前在美國適用於輕度到中度異位性皮膚炎的成人及 12 歲以上兒童的短期 (8 週內) 和間歇性使用，也適用於同樣年齡區間的非分節型白斑病人，主要副作用為鼻咽炎。Delgocitinib 乳膏在日本核准使用於任何嚴重程度異位性皮膚炎的成人及 2 歲以上的兒童，主要副作用為鼻咽炎、頭痛以及塗抹部位的毛囊炎或青春痘。另外，Delgocitinib 乳霜使用於慢性手部濕疹，在二期試驗中已經看到不錯的效果，

三期試驗正在進行中。針對外用 Ruxolitinib 和 Delgocitinib 使用於免疫相關落髮疾病 -- 圓禿，以及外用 Ruxolitinib 使用於乾癬的試驗，也都在進行中。

● 外用 AHR 調節劑

大家對芳香烴接受體 (Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR) 可能比較陌生，它是一個具有配體依賴性 (意思是它必須與某個物質結合才能發揮作用) 的轉錄因子，可以調節許多細胞中的基因表現，包括免疫細胞和上皮細胞。AHR 可以接受的配體非常廣，來源包括內生性、飲食、環境和微生物。取決於不同配體的特性，與 AHR 結合後可能誘發或抑制不同基因的表現，在不同組織中產生多樣性的生物反應。由此可知，AHR 調控的反應相當多

元和複雜，而它在調節發炎反應和維持皮膚穩定狀態中所扮演的角色，讓它具有可以治療皮膚疾病的潛力。Tapinarof 是偶然被發現，源自於細菌共生體所產生的天然小分子。與 AHR 結合後，可以抑制原本在乾癬和異位性皮膚炎過於活化的免疫反應、誘發原本過於低落的角質分化相關皮膚屏障基因的表現，使皮膚免疫反應、角質分化趨於正常，同時也可以降低氧化壓力，讓皮膚恢復

健康的保護屏障。Tapinarof 乳霜已在美國核准使用於 18 歲以上的乾癬病人，最快在使用後 2 週就能看到顯著改善，而且效果在停藥一個月後仍能維持。針對異位性皮膚炎的使用，目前正在進行第三期試驗。

身為皮膚科醫師，非常期待更多有效外用免疫調節藥物的研發，讓這些皮膚免疫疾病有機會藉由藥物塗抹，獲得良好的控制。👁️

三款小分子外用藥物比較表

	外用 PDE-4 抑制劑	外用 JAK 抑制劑	外用 AHR 調節劑
治療機轉	抑制發炎反應	抑制發炎、癢感相關反應	抑制過於活化的免疫反應，誘發原本低落的皮膚屏障基因表現
適應症	* 台灣 Crisaborole：輕度至中度異位性皮膚炎的成人和 3 個月以上兒童 * 日本 Difamilast：輕度至中度異位性皮膚炎的成人及 2 歲以上兒童 * 美國 Roflumilast：12 歲以上的乾癬病人	* 美國 Ruxolitinib：輕度至中度異位性皮膚炎及非分節型白斑的成人和 12 歲以上兒童的短期和間歇性使用 * 日本 Delgocitinib：成人及 2 歲以上兒童的異位性皮膚炎	* 美國 Tapinarof：18 歲以上的乾癬病人
不良反應 / 副作用	灼熱刺痛感 接觸性蕁麻疹 / 皮膚炎	鼻咽炎、頭痛、 毛囊炎、青春痘	(參考文獻未提及)