

台灣地區異位性皮膚炎患者使用 tacrolimus 油膏之療效與安全性評估

吳育欣 王璽卿 宗天一* 李定達** 沈瑞隆

台中榮民總醫院 皮膚科

高雄榮民總醫院 皮膚科* 台北榮民總醫院 皮膚部**

Efficacy and Safety of Tacrolimus Ointment for Patients of Atopic Dermatitis in Taiwan

Yu-Hsin Wu Hsi-Ching Wang Tien-Yi Tzung* Ding-Dar Lee** Jui-Lung Shen

Tacrolimus ointment is a topical non-steroid immunomodulator formulated for patients of atopic dermatitis. In this multi-center, open-labeled, single-drug, 4-week clinical trial, 78 patients of moderate to severe atopic dermatitis in Taiwan were enrolled. During this study, we used 0.03% or 0.1% tacrolimus ointment to assess its efficacy and safety. Significant improvement in physician's global evaluation of clinical response, eczema area and severity index, percent body surface affected and the patient's/parent's assessment of pruritus was observed in the first week. The effectiveness could be maintained through the study. In evaluation of safety, the concentration of tacrolimus in serum was mostly lower than the limit of quantification (1.5 ng/ml). The most common side effects observed included burning sensation, pruritus and stinging sensation, but the symptoms usually subsided in the first three days (52%). In conclusion, tacrolimus ointment is effective and safe for patients of atopic dermatitis. (*Dermatol Sinica* 22 : 15-22, 2004)

Key words: Atopic dermatitis, Tacrolimus, Efficacy, Safety

Tacrolimus 油膏是專為異位性皮膚炎開發之局部使用、非類固醇類之免疫調節劑。我們選擇 78 名台灣地區兩歲以上之中、重度異位性皮膚炎患者進行一多醫學中心、開放、單一藥物、為期四週之治療試驗，試驗期間給予 0.03% 或 0.1% 的 tacrolimus 油膏，針對其療效與安全性作進一步探討。我們發現醫師臨床整體評估、濕疹面積與嚴重度指標、患部體表面積百分比及患者/家屬對癢的評估，在第一週後都有顯著的改善，並且其療效能持續到試驗結束。在安全性方面，tacrolimus 之血中濃度大都在安全下限 (1.5 ng/ml) 之下。最常見之副作用包括使用後有短暫之灼熱感、搔癢情形及刺痛感，但大都在三天內便消失 (佔 52%)。在我

From the Department of Dermatology, Taichung Veterans General Hospital, Kaohsiung Veterans General Hospital and Taipei Veterans General Hospital***

Accepted for publication: July 15, 2003

Reprint requests: Jui-Lung Shen, Department of Dermatology, Taichung Veterans General Hospital, No. 160, Sec. 3, Chung-Kang Rd., Taichung, Taiwan, R.O.C.

TEL: 886-4-23592525 ext. 5309, 5304 FAX: 886-4-23503025

們的臨床試驗中可以發現，tacrolimus 油膏在治療異位性皮膚炎患者是具療效且安全的。(中華皮誌 22 : 15-22, 2004)

前言

異位性皮膚炎 (atopic dermatitis) 為一好發於兒童的慢性皮膚病，其主要臨床特徵包括搔癢、長期反覆的發作、典型的皮膚病灶分布以及家庭或個人有異位性體質 (atopy)。異位性皮膚炎影響幼童的一生甚鉅，如較差的社交功能、自尊心降低、曠課、與家人負面的互動、不良的睡眠品質及造成情緒上的壓力。此外，異位性皮膚炎亦可能使病人增加皮膚感染的機會。

根據其嚴重程度，異位性皮膚炎患者可以使用皮膚保濕劑 (emollient)、局部的皮質類固醇 (corticosteroid)、抗組織胺 (antihistamine) 和抗生素 (antibiotic)。局部的皮質類固醇是目前治療的主要選擇之一，但是對於臉部、頸部及皮膚皺褶處來說，並不建議長期使用中、強度的局部皮質類固醇，因其可能會出現萎縮 (atrophy)、紋 (striae)、色素低下 (hypopigmentation)、繼發性感染 (secondary infection) 及青春痘 (acne) 的情形。大面積使用局部皮質類固醇，特別是使用較強效製品或合併使用密封療法，亦可能產生全身性的副作用，特別是下視丘-腦下垂體-腎上腺軸 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) 的抑制作用^{1,3}，因為上述局部皮質類固醇的副作用，使患者、家屬甚至臨床醫師對於局部皮質類固醇的使用多了一分考慮及限制。光照療法 (phototherapy) 及光化學療法 (photochemotherapy) 也是治療異位性皮膚炎的方法之一，但是長期使用後可能增加皮膚惡性腫瘤的風險⁴。

Tacrolimus 是 macrolide 類的免疫抑制劑，由 *Streptomyces tsukubaensis* 發酵、純化及分離出。可阻斷早期 T 細胞 (T-cell) 的活化、抑制基因訊息傳遞路徑，而減少多種白細胞介素 (interleukin)、顆粒球-巨嗜細胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) 及干擾素 γ (interferon γ) 形成。而這些細胞激活素 (cytokine) 與異位性皮膚炎的發病有關⁵。先前研究顯示，tacrolimus 局部使用劑型並不會造成皮膚萎縮，且其全身性的吸收相當的少^{3,6}，每天使用兩次、連續使用三週是相當安全且有效的⁶⁻⁸。即使每天使用兩次、連續使用十二週，甚至十二個月，亦是安全且有效^{5,9-11}。基於國人在使用 tacrolimus 油膏的經驗較少，本次試驗目的在於評估 tacrolimus 油膏治療台灣的中度至重度異位性皮膚炎病患之療效 (efficacy) 與安全性 (safety)。

材料與方法

試驗設計

本次試驗為無對照組、開放、單一藥物治療之多醫學中心臨床研究，並經由各參與醫院之藥委會批准。經醫師評估後，選取台灣地區罹患中度至重度異位性皮膚炎病患，給予為期四週、每天兩次之 tacrolimus 油膏 (Protopic® ointment 0.03% 或 0.1%, Fujisawa) 治療。

病患選擇

本次試驗將所選中度至重度異位性皮膚炎 (根據 Hanifin and Rajka criteria¹² 及 Rajka and Langeland criteria¹³)，且患病之體

表面積至少有百分之十以上之病患，分為孩童組(2至15歲)及成人組(16歲以上)，患者必須同意在此次試驗中，欲治療之患部不塗抹其他種類局部藥物(如局部外用類固醇、抗組織胺)至少七天，且不得接受全身性藥物的治療(如非類固醇之免疫抑制劑、照光治療、全身性類固醇)至少四週，若服用astemizole則需停用至少六週，而短效型的口服抗組織胺則不在此限。若有下列情況則會被排除：欲治療之患部有異位性皮膚炎以外的皮膚疾病、有色素沉著、結疤、其他感染、對macrolide類藥物過敏、有其他全身性疾病而禁用免疫抑制劑、有慢性疾病(如高血壓、糖尿病)、孕婦或授乳中。

治療與評估計畫

患者或患者家屬在與臨床醫師充分溝通，並簽署同意書後，即可開始本試驗。試驗期間患者將使用tacrolimus油膏(Protopic® ointment 0.03% or 0.1%, Fujisawa)，孩童組(2至15歲)使用濃度為0.03%之劑型；成人組(16歲以上)則使用濃度為0.03%或0.1%之劑型，於指定患部每天塗抹兩次tacrolimus油膏，在必要情況下可以使用短效型的口服抗組織胺，治療期最長為四週。若指定患部於前三週已完全無症狀，則於完全清除後再塗抹一週停藥。治療期間醫師會為受試患者在預定時間包括試驗基準日(D₀)、第一週、第二週、第三週及第四週/結束治療日，進行療效及安全性的評估。

在試驗基準日，臨床醫師將執行一般臨床檢查：包括體重、身高、脈搏、血壓等的測量，評估過去病史/異位性皮膚炎病史及家族異位性皮膚炎病史，計算患部體

表面積百分比(percent body surface area, %BSA)，判定其嚴重度，由病患填寫癢的評估/生活品質問卷，並抽血進行血液生化檢查，包括全血球/白血球分類計數(complete blood cell count/differential count, CBC/DC)，肝腎功能指數(GPT, total bilirubin, creatinine)。

療效評估方面，我們分為醫師臨床整體評估(Physician's global evaluation of clinical response)、體表面積百分比(%BSA)、濕疹面積及嚴重度指標(Eczema Area and Severity Index, EASI score)¹⁴及其他指標。醫師臨床整體評估用以評估自基準日以來整體的臨床症狀改善情形，分成痊癒(100%改善)、相當改善(90-99%改善)、明顯改善(75-89%改善)、中度改善(50-74%改善)、輕微改善(30-49%改善)、沒有改善(0-29%改善)及惡化(<0)。濕疹面積及嚴重度指標(EASI score)是由各治療區域的臨床表現與各部位患病體表面積百分比合併計算所得，各治療區域的臨床表現評估，包括身體各治療區域(頭頸部、軀幹、上肢及下肢)的紅斑(erythema)、水腫/硬結/丘疹(edema/induration/papulation)、表皮剝傷(excoriation)、滲液/滲水/痂(oozing/weeping/crusting)、鱗屑(scaling)及苔癬化(lichenification)之嚴重等級，以0、1、2、3分別代表消失、輕微、中等、嚴重。病患整體評估則分為①大幅改善、②相當改善、③輕微改善、④沒有改善、⑤輕微變差、⑥相當變差、⑦大幅變差。病患對癢的評估則以0-10公分的visual analog scale(Visual Analog Scale Score, VAS Score)表示(0-cm及10-cm分別代表沒有任何癢的感覺及極度癢)。其他指標則以生活品質問卷做評估，在評估生活品質方面，我們

Table I. Patients' basic data, demographics and baseline characteristics

變項	年齡分組	
	孩童組 (N=44)	成人組 (N=25)
年齡 (歲)	9.7±3.0 (3-14)	20.2±5.1 (16-36)
男	27 (61.4%)	14 (56.0%)
女	17 (38.6%)	11 (44.0%)
體重 (公斤)	37.4±14.7 (13.6-75.0)	62.8±15.3 (43.0-105.0)
身高 (公分)	138.9±20.8 (98.0-183.0)	165.6±8.7 (152.0-182.0)
疾病嚴重度		
中度	25 (56.8%)	14 (56.0%)
重度	19 (43.2%)	11 (44.0%)
患部體表面積百分比 (%BSA)	34.3±22.42 (10.0-82.0)	35.2±22.09 (10.0-93.0)

分為三部分：分別為 2 - 4 歲幼童使用 Modified Children's Dermatology Life Quality Index；5 - 15 歲則使用 Children's Dermatology Life Quality Index¹⁵；16 歲以上成人則使用 Dermatology Life Quality Index¹⁶。

安全性評估則包括基準日、第一週及第四週 / 結束治療時之血液檢查 (CBC / DC)，肝腎功能指數 (GPT, total bilirubin, creatinine) 及血中 tacrolimus 濃度監測 (採用 IMx system assay¹⁷，其所能測得之下限值為 1.5 ng/ml)。記錄試驗期間給藥部位之不良反應 (adverse events)、其他不良事件及併用藥物。

統計方法

我們將孩童組與成人組分別進行分析，病患的基本資料，如年齡、性別、身

高、體重、脈搏、血壓、病史以及安全性指標等，將以敘述性統計來表示。分析族群之選擇：所有納入本試驗，符合收納及排除標準且無主要偏差，並自試驗基準日起，至少使用 tacrolimus 油膏連續三天 (至少五次)，且至少有一次療效評估的患者，則列入療效分析族群；所有納入本試驗，並至少使用 tacrolimus 油膏一次的患者，則列入安全性分析族群。

療效指標以 paired t-test 分析並採雙尾檢定，p 值 < 0.05 時，即認為具有統計學上意義。

結果

本次試驗為北中南三家醫學中心共同完成，共計收納 78 名，其中完成例共 68 名，未完成例共 10 名，10 例未完成例中有

Table II. Numbers and percentages of patients with improvement ratings for the physician's global evaluation of clinical response.

	孩童組 (N=44)	成人組 (N=25)	總計 (N=69)
痊癒 (cleared)	2 (4.6%)	2 (8.0%)	4 (5.80%)
相當改善 (excellent)	11 (25.0%)	8 (32.0%)	19 (27.53%)
明顯改善 (marked)	20 (45.4%)	9 (36.0%)	29 (42.03%)
中度改善 (moderate)	10 (22.7%)	4 (16.0%)	14 (20.29%)
輕微改善 (slight)	1 (2.3%)	2 (8.0%)	3 (4.35%)
沒有改善 (no)	0	0	0
惡化 (worse)	0	0	0

Table III. Numbers and percentages of patients with improvement ratings for patients' overall response.

	孩童組 (N=44)	成人組 (N=25)
大幅改善	10 (22.7%)	4 (16.0%)
相當改善	16 (36.4%)	13 (52.0%)
輕微改善	15 (34.1%)	5 (20.0%)
沒有改善	2 (4.6%)	1 (4.0%)
輕微變差	1 (2.3%)	2 (8.0%)
相當變差	0	0
大幅變差	0	0

9例在第一週預定回診日即未回診，1未完成例在第二週結束後即完全改善，療效分析及安全性分析族群共69名。在分析族群中，男性佔41名，女性佔28名；孩童組(2-15歲)共44名，成人組(16歲以上)共25名(Table I)。醫師臨床整體評估方面，痊癒者佔5.80%(孩童組2名，成人組2名)，相當改善者佔27.53%(孩童組11名，成人組8名)，明顯改善者佔42.03%(孩童組20名，成人組9名)，中度改善者佔20.29%(孩童組10名，成人組4名)(詳見Table II)。其中我們統計改善超過百分之五十的患者，第一週便達到百分之八十，治療結束後更達百分之九十五以上。

濕疹面積及嚴重度指標方面，成人組由基準日的20.0分降自第一週13.4分及第四週的8.5分，孩童組由基準日的19.0分降自第一週12.6分及第四週的6.2分，*p*值小於0.001(Fig. 1)。患部體表面積百分比(%BSA)方面成人組由基準日的35.2%降自第一週28.3%及第四週的18.8%，孩童組由基準日的34.3%降自第一週28.2%及第四週的16.8%，*p*值小於0.001(Fig. 2)。由病患整體評估項目，第四週/治療結束後，至少輕微改善以上的病患孩童組及成人組分別佔93.2%及88.0%；而輕微變差則分別佔2.3%及8.0%(Table III)。

病患對癢的評估(VAS Score)，成人組

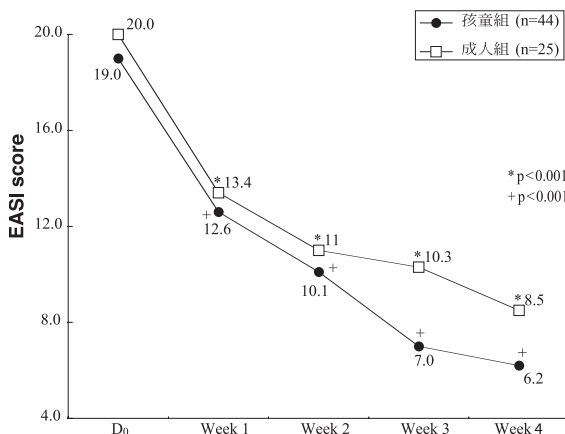


Fig. 1
Eczema Area and Severity Index (EASI) score change from D0 to the end of treatment

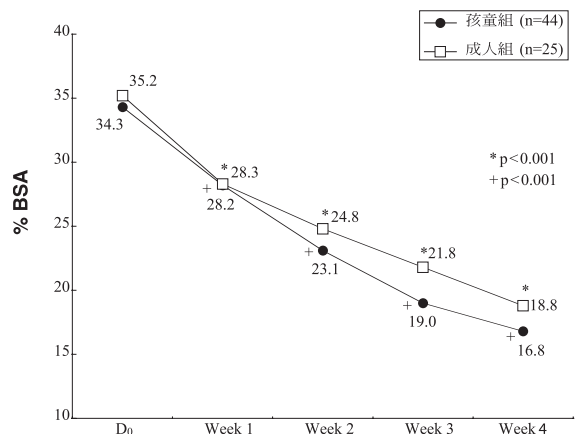


Fig. 2
The percent body surface area (%BSA) affected change from D0 to the end of treatment



Fig. 4
Nape of 18-year-old Taiwanese boy with atopic dermatitis at D₀, Week 1 and Week 4, with excellent improvement at the end of 0.1% tacrolimus ointment treatment.

由基準日的7.1降自第一週4.7及第四週的2.9，孩童組由基準日的7.1降自第一週5.1及第四週的2.6，p值小於0.001 (Fig. 3)。在評估生活品質方面，不論是2-4歲幼童組 (n=2)、5-15歲兒童組 (n=40) 及16歲以上成人組 (n=22)，在症狀、感受、睡眠品質、工作、求學及人際關係方面都有明顯

改善，其生活品質總分則分別改善8.3，11.8及15.3分，p值小於0.05。Fig. 4為病患後頸部在D₀、接受tacrolimus ointment治療一週後及四週後之臨床照片。

安全性評估項目中，血球檢查 (CBC / DC)，生化檢查 (GPT, total bilirubin, creatinine) 方面，除嗜伊紅性白血球於基準日有51人異常 (佔白血球數目3%以上)，第四週時有47人異常外，其餘皆為正常。血中tacrolimus濃度監測方面，第一週檢驗時，有2位病患 (孩童與成人各一位) tacrolimus血中濃度為2.5 ng/ml與2.4 ng/ml，但至第四週再測其濃度已低於偵測值的下限 (1.5 ng/ml)，第四週時另有6位病患 (孩童與成人各三位) 之tacrolimus血中濃度可被偵測，但濃度相當低，均介於1.5 ng/ml至1.9 ng/ml之間。與tacrolimus治療有相關之不良事件發生率，孩童組為43.2%、成人組為68.0%，主要以搔癢 (孩童組為34.1%、成人組為52%)、灼熱感 (孩童組為25.0%、成人組為52%)、灼熱感 (孩童組為25.0%、成人組為52%)。

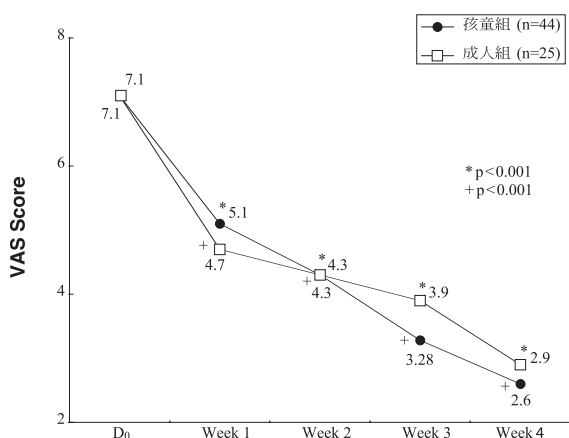


Fig. 3
Mean VAS (Visual Analog Scale) Score change from D₀ to the end of treatment

人組為40.0%)及刺痛感(孩童組為4.6%、成人組為12.0%)為主,但多數均為期短暫,且隨著皮膚上症狀的改善而減少或消失。其他不良事件如頭暈、頭痛、非患處之皮膚疼痛、類似感冒之症狀,但皆為零星個案。

討 論

這次試驗主要探討台灣地區大於兩歲之中、重度異位性皮膚炎患者,在使用0.03%或0.1% tacrolimus ointment(普特皮軟膏, Protopic® ointment, Fujisawa)四週後之療效與安全性。

在評估安全性時,我們監測病人血液方面的檢查,比較基準日與結束治療時之血球及肝腎功能之檢查,並沒有明顯的差異。對於病人的發育,包括身高及體重等都沒有影響,在其他更長期的試驗(十二個月)也沒有發現生長遲緩的情形⁵。大多數病人的血中 tacrolimus 濃度皆低於偵測值的下限,可以發現 tacrolimus 經由患處皮膚吸收之劑量是相當少的。與 tacrolimus 治療有相關之不良事件,主要以搔癢、灼熱感及刺痛感為主,雖然發生率高達43.2%~68.0%,但是並沒有患者因而退出本次試驗,且多數均為期短暫,隨著皮膚上症狀的改善而減少或消失。參考國外其他試驗結果,部分報告有細菌或病毒感染之情形,例如毛囊炎(folliculitis)、單純疱疹(herpes simplex)、疣(warts)或傳染性軟疣(molluscum contagiosum),但與控制組族群並沒有明顯差異^{5,9,11},然而本試驗並未發現有上述皮膚感染之情形。不良事件之發生與國外文獻比較沒有明顯之差異^{5,9,11},且並沒有影響其治療之意願及效果,再者使用在臉部、頸部及皮膚皺褶處,沒有皮膚萎

縮的情形發生。其他不良事件如:頭暈(dizziness)、頭痛(headache)、非患處之皮膚疼痛(skin tenderness)、類似感冒之症狀(influenza-like syndrome),在本次試驗中屬於零星個案,其他試驗也有類似之不良事件發生,但與對照組比較並沒有統計學上之意義¹¹,另外也有酒精耐受不良(alcohol intolerance)、感覺敏感(hyperesthesia)、毛囊炎(folliculitis)、鼻竇炎(sinusitis)、肌肉痛(myalgia)及背痛(back pain)等情形¹¹,在本次試驗則沒有發生。

兩種濃度(0.1%或0.03%)之 tacrolimus 油膏,在本次試驗中對於成人組及孩童組皆有明顯之療效,特別在使用後第一週更有明顯的改善,例如患部體表面積的減少以及搔癢、水腫、紅疹、搔抓、苔癬化、滲液和脫屑等症狀及表徵也都有減輕。醫師臨床整體評估為本次試驗之療效評估指標之一,在試驗結束時改善大於90%者中,成人組及孩童組分別佔40%及29.6%;改善大於50%者,更高達92%及97.7%,與國外其他試驗之結果比較也是相吻合,甚至更好^{5,7-9,18}。

結 論

根據本次試驗之結果,我們可以知道針對兩歲以上的台灣地區異位性皮膚炎病患來說, tacrolimus 油膏(Protopic® ointment)是安全且具療效的局部藥劑,不僅效果明顯快速,長期使用亦沒有增加患部感染或全身性吸收的現象。儘管部分病患有搔癢、灼熱感或刺痛感等不良事件發生,但都屬於短暫出現之症狀,而這也提供了日後類似產品改善的方向。Tacrolimus 油膏(Protopic® ointment)的確提供異位性皮膚炎病患另一個治療的選擇。

REFERENCE

1. Bos JD, Sillevius Smitt JH: Atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 7: 101-114, 1996.
2. Pariser DM: Topical steroids: a guide for use in the elderly patient. *Geriatrics* 46: 51-54, 57-60, 63, 1991.
3. Korting HC, Kerscher MJ, Schèfer-Korting M: Topical glucocorticoids with improved benefit/risk ratio: do they exist? *J Am Acad Dermatol* 27: 87-92, 1992.
4. Stern RS, Liebman EJ, Vakeva L: Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of nonmelanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst* 90: 1278-1284, 1998.
5. Kang S, Lucky AW, Pariser D, *et al.*: Long-term safety and efficacy of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in children. *J Am Acad Dermatol* 44: S58-64, 2001.
6. Ruzicka T, Bieber T, Schüpf E, *et al.*: A short-term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. European Tacrolimus Multicenter Atopic Dermatitis Study Group. *N Engl J Med* 337: 816-821, 1997.
7. Alaiti S, Kang S, Fiedler VC, *et al.*: Tacrolimus (FK506) ointment for atopic dermatitis: a phase I study in adults and children. *J Am Acad Dermatol* 38: 69-76, 1998.
8. Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, *et al.*: A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. Pediatric Tacrolimus Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 102: 637-644, 1998.
9. Paller A, Eichenfield LF, Leung DY, *et al.*: A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients. *J Am Acad Dermatol* 44: S47-57, 2001.
10. Hanifin JM, Ling MR, Langley R, *et al.*: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part I, efficacy. *J Am Acad Dermatol* 44: 28-38, 2001.
11. Soter NA, Fleischer AB Jr, Webster GF, *et al.*: Tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in adult patients: part II, safety. *J Am Acad Dermatol* 44: 39-46, 2001.
12. Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*: 92: 44-47, 1980.
13. Rajka G, Langeland T: Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*: 144: 13-14, 1989.
14. Cherill R, Graeber M, Hanifin JM, *et al.*: Eczema area and severity index (EASI): a new tool to evaluate atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11(Suppl 2): 48, 1998.
15. Lewis-Jones MS, Finlay AY: The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 132: 942-949, 1995.
16. Finlay AY, Khan GK: Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 19: 210-216, 1994.
17. Garg UC, Austin G, Barnes C, *et al.*: Comparison of the Abbott IMx Tacrolimus I and Tacrolimus II assays. *Clin Chem* 44: 1783-1785, 1998.
18. Reitamo S, Wollenberg A, Schüpf E, *et al.*: Safety and efficacy of 1 year of tacrolimus ointment monotherapy in adults with atopic dermatitis. The European Tacrolimus Ointment Study Group. *Arch Dermatol* 136: 999-1006, 2000.