

以 Tazarotene 加上凡士林和 calcipotriol 用於治療 板塊乾癬左右兩側之比較

吳仁欽 宗天一 許乃仁 陳雅惠 葛魯蘋*
高雄榮民總醫院 皮膚科 教學研究部*

Right-left Study Comparing of Tazarotene-petrolatum with Calcipotriol in Chronic Plaque Psoriasis

Jen-Chin Wu Tien-Yi Tzung Nei-Jen Hsu Ya-Hui Chen Luo-Ping Ger*

In the treatment of plaque psoriasis, tazarotene was known to be effective, but its efficacy in a Taiwanese population has not been reported. Our purpose was to compare the efficacy, side effects and the duration of therapeutic effects of a once-daily tazarotene 0.1% gel plus petrolatum with the standard twice daily calcipotriol 0.005% ointment in the treatment of patients with plaque psoriasis. A total of 23 Taiwanese patients (21 male and 2 female) with 50 pairs of psoriatic lesions were recruited from March 2002 to October 2002. The patients were aged from 12 to 80 years with a mean age 60.2 ± 7.3 . The study consisted of a session of 12-week treatment and an interval of observation for 4 weeks after treatment. At the end of the treatment (week 12), tazarotene-petrolatum was as effective as calcipotriol in the reduction of scaling, plaque elevation, erythema and overall severity. However, tazarotene-petrolatum demonstrated a better maintenance effect than calcipotriol after cessation of therapy at week 16. (Dermatol Sinica 22 : 23-34, 2004)

Key words: Psoriasis, Calcipotriol, Tazarotene

有許多研究證實 tazarotene 對乾癬有療效，但是用在台灣人身上的效果尚無正式報告。本研究的目的是比較每天使用一次 tazarotene 凝膠及一次凡士林和每天使用兩次的 calcipotriol 油膏對於治療乾癬的效果、副作用以及有效緩解的間期。自2002年3月至2002年10月，我們收集共計23位患者(21位男性和2位女性)，50對對稱患部接受治療。患者年齡分布從12到80歲不等，平均年齡為60.2歲。試驗過程包括12週的治療期以及停藥後4週的觀察期。到第12週治療結束時，兩者對於脫屑、板塊突起、泛紅及整體嚴重度的改善同樣有效。然而在第16週(即停藥4週時)觀察結果，tazarotene 加上凡士林比 calcipotriol 有更好的維持效果。(中華皮誌22 : 23-34, 2004)

From the Departments of Dermatology and Education and Research, Veterans General Hospital-Kaohsiung, Kaohsiung*

Accepted for publication: August 29, 2003

Reprint requests: Tien-Yi Tzung, M.D., Department of Dermatology, Veterans General Hospital-Kaohsiung, 386 Ta-Chiung 1st Rd, Kaohsiung, Taiwan, R.O.C

TEL: 886-7-3468208 FAX: 886-7-3468209 E-mail: tytzung@isca.vghks.gov.tw

前言

乾癬是常見的慢性皮膚病，它的致病機轉目前還不十分清楚，但與角質細胞過度增生、不正常的角化以及發炎細胞浸潤等有關¹。

針對板塊性乾癬的外用療法，目前有保濕劑、角質溶解劑、煤焦油、anthralin、類固醇以及 calcipotriol 等選擇。Calcipotriol 為一維他命 D 的衍生物，對於細胞內 calcitriol 的受器具高度親合力，因為它同時有調節細胞分化、抑制人類角質細胞增生，及抗發炎的作用，所以可用於乾癬的外用治療。

另外口服藥物治療部分，口服 A 酸製劑可藉由調節細胞增生和分化的方式，已經可用於治療乾癬。然而因為它的副作用(包括影響骨骼發育、致畸胎性、血脂肪升高、皮膚黏膜毒性以及脫髮等)太大，在使用上受到限制²。Duvic 等人發現外用 A 酸製劑 tazarotene，可直接作用在乾癬病灶上的角質細胞，降低角質細胞生長速度，使角質細胞分化正常以及減少發炎現象。同時它也能調節 TIG-1 (tazarotene-induced gene-1)，TIG-2 和 TIG-3，間接達到對抗細胞增生的效果³⁻⁶。由於 tazarotene 是直接調節基因的表現，和其他外用藥物有不同的作用機轉，因此它提供治療板塊性乾癬另一種選擇。

我們試驗主要的目的，乃針對患有板塊性乾癬的台灣人病患，比較 tazarotene 是否和 calcipotriol 一樣有效。

病人與方法

本試驗為評估者單盲，採左右側比較。每一位患者在參與試驗前，都先被充分告知試驗的相關事項並填妥同意書。選

擇的病患必須是大於十二歲，病灶總面積要小於體表面積的 20%，而且身體左右兩側有對稱病灶的板塊乾癬患者。病患若是在前六個星期內曾接受全身性乾癬治療，或是兩個星期內接受過外用治療者皆不納入。其他排除的狀況包括：四星期內曾接受紫外線治療、非穩定性乾癬、懷孕哺乳及患有難控制的全身性疾病。

我們隨機指定病患身體的一側，每天早晚各擦一次 0.005% 的 calcipotriol 油膏 (Daivonex[®], Leo)，對側則在傍晚擦 0.1% tazarotene 凝膠 (Tazoraz[®], Allergan) 一次。考量兩側擦藥的次數及兩種製劑劑型的不同，在擦 tazarotene 一側於每日早上塗抹凡士林一次。所有選擇的患部都是左右對稱、嚴重度相當，而且嚴重度至少是中度以上的病灶。此外頭皮和臉上的病灶不列入評估。

評估

每位病患選取 1-3 對病灶 (lesion pair) 觀察治療結果，每次訪視 (第 0、1、2、4、8、12 以及停止治療後第 2、4 週) 由同一評估者進行，針對每對病灶拍照紀錄，並評估其嚴重度且記錄副作用。因為 tazarotene 的刺激性，評估者單盲的實驗公正性可能會受到影響。我們針對病灶的脫屑 (scaling)，板塊突起 (plaque elevation) 及泛紅 (erythema)，使用 0-4 分的評量標準 (0=沒有，1=輕微，2=中度，3=嚴重，4=非常嚴重)，與事先已決定嚴重等級的檔案照片比對，若嚴重度介於兩者之間，可有 0.5 分的增減⁷。

統計

先使用 Friedman's test 對於基期 (第 0 週) 及其他七次的嚴重度評分做相互比較，

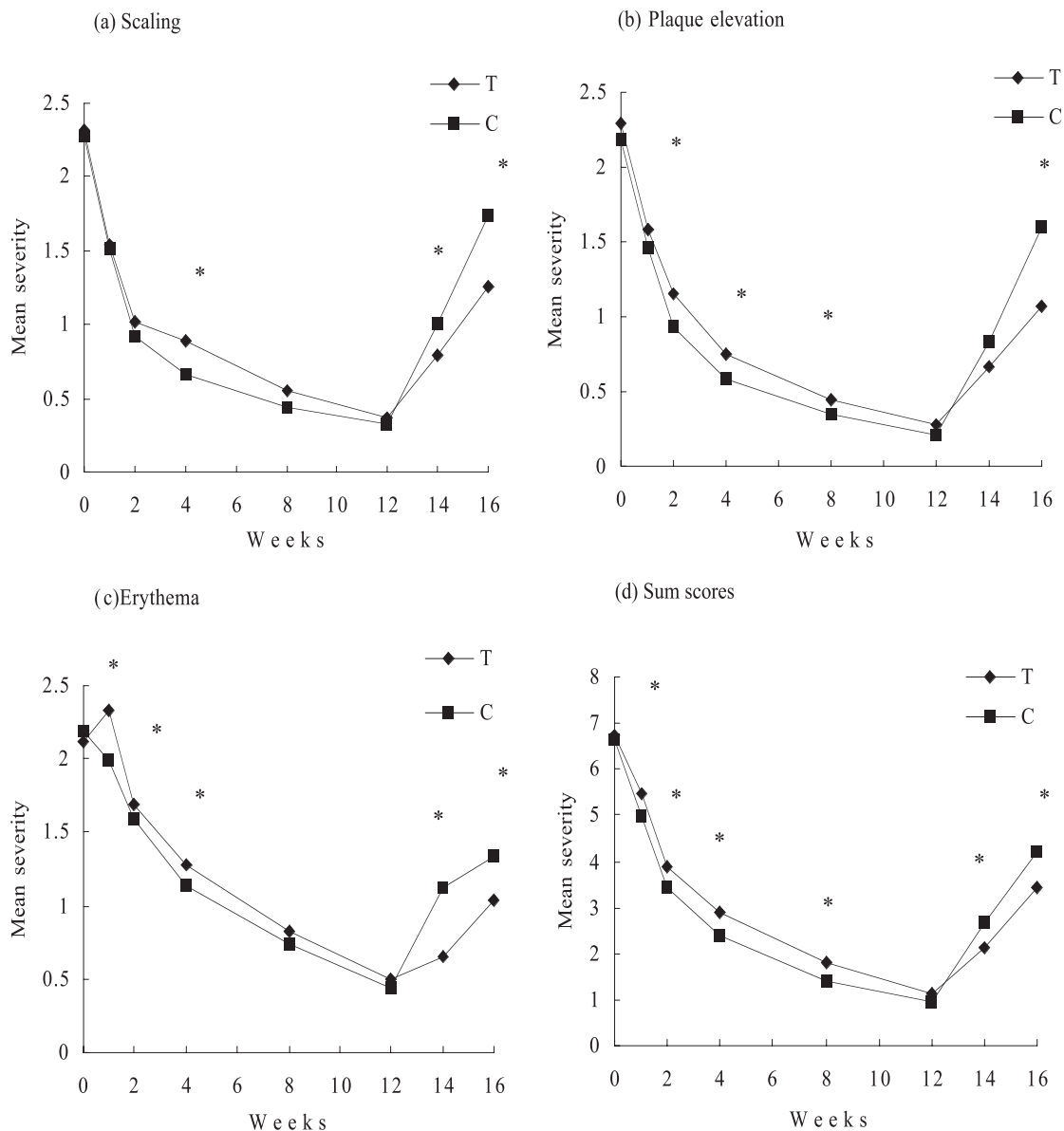


Fig. 1 Changes of mean severity for scaling (a), plaque elevation (b), erythema (c) and sum scores (d) during the 12-week treatment phase and the 4-week post-treatment observation phase. Asterisk, $p < 0.05$, tazarotene/petrolatum versus calcipotriol. ■, calcipotriol (C); ◆, tazarotene/petrolatum(T).

然後再使用 Wilcoxon sign rank test 對於其他七次的評分和基期作事後比較。對於同一時間點左右兩側比較也是使用 Wilcoxon sign rank test。P 值小於 0.05 時則認定有統

計上的差異。

結果

從 2002 年 3 月到 2002 年 10 月，總共有

Table I. Locations of target lesions

Location	No. of target lesions	Percentage (%)
Legs	13	30
Elbows	10	22
Torso	7	16
Thighs	4	9
Knees	4	9
Buttocks	3	7
Shoulders	2	5
Upper arms	1	2

23 位台灣人 (21 位男性和 2 位女性)，50 對病灶納入治療。他們的年齡從 12 到 80 歲不等，平均年齡為 60.2 歲。病灶分布位置請見 Table I。其中 19 位患者 (44 對病灶) 全程參與治療並接受停藥後的 4 週觀察。有 4 位患者中途退出，其中 3 位因為 tazarotene 的副作用 (包含皮膚發紅，嚴重搔癢及刺痛感)，分別在第 1、2、4 週退出，第 4 位則是在第 2 週因為覺得藥效不好而退出。

由於本試驗是針對同一位患者身上左右對稱部位的病灶嚴重度作比較，所以患者性別及年齡的不同並不會影響治療評估。在尚未開始治療前，兩側患部的脫屑 ($p=0.531$)，板塊突起 ($p=0.46$)，泛紅 ($p=0.564$) 和整體嚴重度 ($p=0.486$) 等方面都是相似的。治療 12 週後，對於改善脫屑 ($p=0.63$)、板塊突起 ($p=0.15$)、泛紅 ($p=0.096$) 和整體嚴重度 ($p=0.075$)，tazarotene / petrolatum 和 calcipotriol 兩者同樣有效，並無統計上的差別 (Fig. 1)。對於脫屑的改善程度，在第 4 週的時候，calcipotriol 明顯比 tazarotene / petrolatum 效果好；之後直到治療結束 (第 12 週) 兩者並無顯著差別。但是停藥後的觀察期 (第 14 到 16 週)，tazarotene / petrolatum 維持的效果比較好。對於板塊突起的改善程度，從第 2 週到第 8 週，calcipotriol 效果較好；在第 12 到 14 週這段期

Table II. Adverse events in tazarotene/petrolatum vs. calcipotriol treated lesions

Adverse event	Tazarotene		Calcipotriol	
	No.	%	No.	%
Erythema	14	32	0	0
Itching	10	23	0	0
Burning	2	4	0	0
Folliculitis	0	0	1	2

間，兩者差不多。第 16 週時，tazarotene / petrolatum 的效果優於 calcipotriol。至於泛紅改善程度，從第 1 週到第 4 週，calcipotriol 效果較 tazarotene / petrolatum 好；之後第 4 週到第 12 週兩者效果無明顯差別。停藥後的觀察期 (第 14 到 16 週)，tazarotene / petrolatum 效果優於 calcipotriol。

關於脫屑和板塊突起的改善程度，兩種藥物的治療效果從第 1 週開始就有效果 (和基期相比)，直到第 16 週皆是如此。關於泛紅的評估，在使用 tazarotene / petrolatum 1 週後，情況反而惡化，病灶直到第 2 週後才開始改善。而 calcipotriol 從第 1 週治療後就有改善，效果可以維持到第 16 週。12 週治療結束後的觀察期，兩邊的病灶皆惡化，但是和治療基期相比，仍是有改善的。

至於藥物的副作用，在接受 tazarotene / petrolatum 治療後共有 35% 副作用產生 (包括泛紅，刺痛感及搔癢)，而且都是在擦完藥後數小時內發生 (Table II)。只有一個患者在病灶周圍因為擦了 calcipotriol 後引起毛囊炎。經仔細衛教病人，避免把 calcipotriol 擦到病灶周圍的正常皮膚後，就不再有相同的情形發生。

討 論

曾有文獻報告每天使用一次 tazarotene 加上 mometasone furoate 用來治療乾癬，效

果比每天使用兩次 calcipotriene 來的好⁸。當合併窄波段紫外線 B (narrowband UVB) 治療時, tazarotene 和 calcipotriol 則有相同的治療效果⁹。此外,不論是亞洲人或是白種人,使用 calcipotriol 的效果都很相近¹⁰,而外用的 tazarotene 使用於乾癬治療上,目前並沒有關於亞洲人的治療效果報告¹¹。凡士林為一常用的保濕劑,同時也可以增加其他藥物的傳送,對乾癬治療有其效果¹²。根據 Tanghetti 所做的試驗顯示,接受 tazarotene 治療的患者加上保濕劑的使用,對於治療的滿意度會比單獨使用 tazarotene 來的好;同樣的, tazarotene 合併外用類固醇,效果也比單獨使用 tazarotene 好¹³。我們的試驗結果顯示,經過 12 週的治療,0.1% tazarotene 凝膠加上凡士林和 0.005% calcipotriol 油膏對於板塊性乾癬同樣有效。

若和 fluocinonide 相比, tazarotene 用於乾癬治療具有較長的緩解期¹⁴。Koo⁷ 等人指出在使用 tazarotene 兩週後停藥,乾癬的緩解期最長可達 8 週。至於 calcipotriol, 有文獻指出在停藥後平均 43.3 天乾癬會復發¹⁵。我們的試驗則發現在停止治療後,兩側的病灶都逐漸惡化(到停藥 4 週後和基期比仍有進步),但是 tazarotene 維持的效果優於 calcipotriol ($p < 0.05$)。

以 calcipotriol 治療乾癬,無論是亞洲人或是白種人一週內即可見到效果,在治療後 6 到 8 週達到最大效果¹⁶⁻¹⁷。Weinstein¹ 等人指出使用 tazarotene 治療,乾癬患者最快在第一週即有效果,一般則在使用 4 週後觀察到臨床上的進步¹⁸。本試驗顯示在乾癬嚴重度的改善,無論是脫屑、泛紅或是板塊突起, calcipotriol 都比 tazarotene / petrolatum 來得快速。

關於 calcipotriol 的副作用方面,9%到

31% 的白種人使用後會有局部刺激感¹⁹⁻²³。泰國所作的研究也有相近的報告¹⁰。本試驗除了一位患者擦了 calcipotriol 後有毛囊炎外,我們並沒有發現任何的副作用。使用 tazarotene 最常見的副作用是局部的刺激感,高達 30% 的患者使用後會發生¹。我們的試驗發現 35% 的病灶產生副作用,似乎凡士林並沒有降低刺激感的發生率。

Tazarotene 雖然刺激性較大,但是長期使用上並不會出現外用類固醇的副作用,且有較長的緩解期,可作為乾癬治療的另一種選擇。

REFERENCE

1. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, *et al.*: Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: Vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *J Am Acad Dermatol* 37: 85-92, 1997.
2. Ellis CN, Voorhees JJ: Etretinate therapy. *J Am Acad Dermatol* 16: 267-291, 1987.
3. Duvic M, Asano AT, Hager C, *et al.*: The pathogenesis of psoriasis and the mechanism of action of tazarotene. *J Am Acad Dermatol* 39: 129-133, 1998.
4. Nagpal S, Patel S, Asano AT, *et al.*: Tazarotene-induced gene 1 (TIG1), a novel retinoic acid receptor-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 106: 269-274, 1996.
5. Nagpal S, Patel S, Jacobe H, *et al.*: Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin. *J Invest Dermatol* 109: 91-95, 1997.
6. Duvic M, Nagpal S, Asano At, *et al.*: Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 37: S18-24, 1997.
7. Bowman PH, Maloney JE, Koo J: Combination of calcipotriene (Dovonex) ointment and tazarotene (Tazorac) gel versus clobetasol ointment in the treatment of plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 46: 907-913, 2002.
8. Guenther LC, Poulin YP, Pariser DM: A comparison of tazarotene 0.1% gel once daily plus mometasone furoate 0.1% cream once daily versus calcipotriene 0.005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Clin Ther* 22: 1225-

- 1238, 2000.
9. Schiener R, Behrens-Williams SC, Pillekamp H, *et al.*: Calcipotriol vs. tazarotene as combination therapy with narrowband ultraviolet B (311 nm): efficacy in patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol* 143: 1275-1278, 2000.
 10. Kullavanijaya P, Gritiyarangsarn P, Huiprasert P, *et al.*: Treatment of psoriasis vulgaris with topical vitamin D analogue (calcipotriol): open multicenter study. *J Med Assoc Thai* 82:874-876, 1999.
 11. Kanzler MH, Gorsulowsky DC: Efficacy of topical 5% liquor carbonis detergens vs. its emollient base in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 129: 310-314, 1993.
 12. Witman PM: Topical therapies for localized psoriasis. *Mayo Clin Proc* 76: 943-949, 2001.
 13. Tanghetti EA: An observation study evaluating the treatment of plaque psoriasis with tazarotene gels, alone and with an emollient and/or corticosteroid. *Cutis* 66 Suppl 6: 4-11, 2000.
 14. Lebwohl M, Ast E, Callen JP, *et al.*: Once-daily tazarotene gel versus twice-daily fluocinonide cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 38: 705-711, 1998.
 15. Koo J, Lebwohl M: Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 41: 51-59, 1999.
 16. Salmhofer W, Maier H, Soyer HP, *et al.*: Double-blind, placebo-controlled, randomized, right-left study comparing calcipotriol monotherapy with a combined treatment of calcipotriol and diflucortolone valerate in chronic plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 211: S5-8, 2000.
 17. Kragballe K: Treatment of psoriasis by the topical application of the novel cholecalciferol analogue calcipotriol (MC 903). *Arch Dermatol* 125: 1647-1652, 1989.
 18. Gollnick HPM, Finzi AF, Marks R, *et al.*: Optimising the use of tazarotene in clinical practice: consensus statement from the European Advisory Panel for tazarotene (Zorac™). *Dermatology* 199: 40-46, 1999.
 19. Veien NK, Bjerke JR, Rossmann-Ringdahl I, *et al.*: Once daily treatment of psoriasis with tacalcitol compared with twice daily treatment with calcipotriol. A double-blind trial. *Br J Dermatol* 137: 581-586, 1997.
 20. Lebwohl M, Ali S: Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 45: 487-498, 2001.
 21. Guenther L, Cambazard F, Van de kerkhof PCM, *et al.*: Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 147: 316-323, 2002.
 22. Molin L, Cutler TP, Helander I, *et al.*: Comparative efficacy of calcipotriol (MC 930) cream and betamethasone 17-valerate cream in the treatment of chronic psoriasis. A randomized, double-blind, parallel group multicentre study. *Br J Dermatol* 136: 89-93, 1997.
 23. Kragballe K, Barnes L, Hamberg KJ, *et al.*: Calcipotriol cream with or without concurrent topical corticosteroid in psoriasis: tolerability and efficacy. *Br J Dermatol* 139: 649-654, 1998.