

淺談酒渣鼻

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥劑部藥師 楊璦瑜、蘇玉惠、郭震羣

摘要

酒渣鼻 (rosacea) 是一種慢性發炎的皮膚疾病，常見的症狀為臉部紅斑、臉部毛細血管擴張、皮膚發炎症狀。特徵是病情發作與緩解反復的發生，難以完全治療。根據症狀將酒渣鼻分類為 erythematotelangiectatic (ETR)、papulopustular (PPR)、phymatous、ocular。數種酒渣鼻的誘發因子已被發現，包括辛辣食物、熱飲、酒精、日曬、運動、壓力、nitroglycerin、calcium channel blocker 等。研究顯示治療持久性紅斑最有效的藥物為外用 brimonidine。輕微到中度病情的患者可使用外用 metronidazole、azelaic acid、ivermectin 或 sulfacetamide-sulfur。四環素藥物是酒渣鼻的標準全身治療藥物。同時考量病人教育、皮膚護理，非藥物與藥物治療才是對病人最有效的治療。治療目標為症狀控制和提高生活品質。

關鍵字：rosacea、四環素、brimonidine、metronidazole

壹、前言

酒渣鼻 (rosacea) 是臉部皮膚的慢性發炎，會影響血管、皮脂腺¹。病因仍不明，主要症狀為臉部紅斑、搔癢感、丘疹、毛細血管擴張及膿疱²，對病人的生活品質造成很大的影響³。治療計畫包括病人衛教 (避免疾病復發的誘發因子)、非藥物治療 (保濕及防曬)、藥物治療 (口服、外用藥品)，都是非常重要的⁴。雖然已經有多種藥物提供治療的選擇，但沒有可以完全治癒的藥物⁴，主要是作為抗發炎及症狀治療³。有效的療程須以病人的個別性搭配⁴。

貳、酒渣鼻的症狀與分類

在2002年 National Rosacea Society 將酒渣鼻分為四種亞型⁵。

一、Erythematotelangiectatic rosacea (ETR)

持續性的臉部紅斑、潮紅，可能擴展到臉部周圍、耳朵、頸部、胸部上方，但眼週皮膚沒有症狀。

二、Papulopustular rosacea (PPR)

除了 ETR 的症狀，還有偶發的丘疹、臉部中央有膿疱，嚴重的話會發炎成慢性臉部腫脹。

三、Phymatous rosacea

臉部皮膚不規則增厚、結節增生，主要出現在臉部皮脂分泌部位及鼻子，唯一好發於男性，影響鼻子、下巴、眼睛、眼瞼、額頭。

四、Ocular rosacea

眼睛呈現水漾、血絲，有異物、燒灼感，感覺乾澀、發癢，畏光，視力模糊，結膜毛細血管擴張，眼睛周圍出現紅斑。

而收錄台灣109名酒渣鼻的研究中顯示：最常見的症狀為潮紅 (63%)、臉部搔癢 (59%)、持久性紅斑 (43%)；有50%的病人是屬於ETR型，其次38%為PPR型⁶。

參、酒渣鼻的病因、流行病學、危險因子

引起酒渣鼻的病因是多樣的，但尚有許多未知的部分⁷。通常影響30-50歲的成年人，女性多於男性²。在不同人種的盛行率 (prevalence) 不同，介於1-22%之間³。常好發於北歐和西歐人¹，根據一份收錄20-60歲的809個瑞典人的流行病學研究顯示，患病率約為10%¹。少見於其他人種，大約只有4%酒渣患者是非洲、拉丁美洲或亞洲血統¹。

目前研究顯示無具體的危險因子 (risk factors) 與酒渣鼻有相關。血管功能失調 (vascular dysregulation) 被歸因於病理學因素中，病例對照研究中顯示有偏頭痛 (migraines) 的病人較高風險會有酒渣鼻⁵；而酒渣鼻的病人較高風險發生心血管疾病 (cardiovascular disease)⁵。

肆、酒渣鼻的誘發因子

酒渣鼻病人生活中的飲食習慣、藥物，生活環境的氣候變化可能都是疾病的誘發因子 (triggers)(表一)¹。根據台灣的研究報告顯

示，主要惡化因子為天氣熱 (71%)、曬太陽 (67%)、室內悶熱 (47%)⁶。

表一 酒渣鼻的誘發因子¹

誘發因子 (triggers)	
食物	起司、巧克力、辛辣食物、醬油、香草、乳製品
飲料	紅酒、熱飲、酒精飲料 (尤其啤酒、威士忌、杜松子酒，伏特加)
溫度	溫度過高、洗熱水澡、烤燈
天氣	日曬、吹風、太冷
情感	憤怒、壓力
活動	運動、咖啡因戒斷、緊張、更年期
口服藥物	niacin、nitroglycerin、tobacco、calcium channel blocker
外用藥物	corticosteroids、retinoids、丙酮、乙醇、部分化妝品

伍、酒渣鼻的病人衛教與非藥物治療

確定或疑似診斷時，衛教病人可能引發酒渣鼻的誘發因子 (表一)¹。每個病人因其個別性有不同的因子可能誘發比例更高。常見的日常誘發因子為風、高低溫度、運動、辛辣食物、酒精、熱飲、壓力^{3,4}。皮膚疾病治療時避免使用類固醇，濫用或長期使用可能引發類固醇引起的酒渣鼻 (steroid induced rosacea)⁸。治療過程藉由醫病溝通，討論疾病對病人生活的影響、治療預定目標，以提升治療效果。

非藥物部分：酒渣鼻的皮膚缺乏保護，水分流失增加，須要藉由保濕，避免症狀惡化⁴。根據 Laquieze S. 等人的研究指出，併用保濕乳液比單用 metronidazole 0.75% gel 治療更能改善皮膚乾燥症狀⁴。Kinetin (N6-furfuryladenine) 是一種植物細胞分裂素，可幫助皮膚恢復屏障功能¹。每天使用 kinetin 0.1% lotion 是耐受性良好的保濕乳液選擇¹。

紫外線照射 (ultraviolet light) 已被證實會觸發酒渣鼻，因為它消耗皮膚的抗氧化，增加活性氧 (reactive oxygen species ; ROS) 的產生，因此防曬是皮膚護理的重要步驟⁴。雖然沒有明確的商品被建議使用，但對於酒渣鼻的患者建議使用防曬係數 (sun protectant factor) 至少30的產品⁴。非藥物的部分主要希望可以改善皮膚保濕、敏感性，增加皮膚的健康狀態⁴。

陸、酒渣鼻的藥物治療個論

酒渣鼻的病因仍有許多未知的部分，以下介紹全身、局部用藥的藥理機轉。依照疾病的嚴重程度選擇合適的用藥，評估療效反應再作藥物或增加使用劑量 (圖一)。

一、FDA approved

(一) 為口服全身用藥；(二) ~ (五) 為局部用藥。

(一) Tetracyclines

四環素已被核准用於酒渣鼻的治療超過50年⁴。目前臨床上常用的四環素衍生物為：tetracycline、doxycycline、minocycline¹。Doxycycline 的劑量：50- 200 mg/day 作為抗菌劑量，< 50 mg/day 作為抗發炎劑量。在酒渣鼻的治療，會使用低於抗菌劑量 (subantimicrobial- dose) 的 doxycycline (SDD)，是應用下列機轉，產生抗發炎作用^{4,7}：1.降低 KLK5 (kallikrein 5) 去抑制 MMPs (matrix metalloproteinase)。2.向下調節細胞因子 (cytokines)，以減少嗜中性球的浸潤。3.抑制一氧化氮，減少毛細血管擴張。4.減少活性氧 (reactive oxygen species ; ROS) 生成，減慢結締組織的破壞。

且根據 Del Rosso. 等人的研究指出使用 SDD 比使用一般劑量 (100 mg) 的安全性更

高、耐受性更好⁷。

(二) Sodium sulfacetamide

含硫的外用製劑可作成洗劑、藥膏、紗布劑型^{4,7}，特別適用於同時有脂漏性皮膚炎 (seborrheic dermatitis) 的患者⁴。最常見的製劑是10% sodium sulfacetamide with 5% sulfur lotion^{4,7}，可與外用 metronidazole 合併使用⁴。確切的藥理機轉不明，可能與抗發炎相關。常見的不良反應為使用部位乾燥、紅斑⁴。

(三) Metronidazole

自1950開始被用於酒渣鼻的治療，作用機轉為減少 ROS 的產生⁴。與安慰劑對照的臨床試驗顯示可顯著改善紅斑、丘疹⁴。可製成0.75或1%的製劑，都有療效。有少數案例顯示使用後產生接觸性過敏反應⁴。

(四) Azelaic acid

臨床使用製成15% azelaic acid gel 及 20% azelaic acid cream，機轉為藉由減少 KLK5 和 cathelicidin 的作用⁴。Elewski BE. 等人比較0.75% metronidazole 與15% azelaic acid，研究結果顯示 azelaic acid 治療嚴重性紅斑的效果優於 metronidazole (56% vs. 42%，P = 0.02)，在減少發炎病變也較佳 (-72.7% vs. -55.8%，P < 0.001)，對於病人整體改善評估達顯著差異 (P = 0.005)¹。然而 Colón LE. 等人的研究顯示 azelaic acid 對皮膚的刺激性的作用大於 metronidazole¹，在治療選擇上須要再斟酌。

(五) α -adrenergic agonists

主要作用部位在平滑肌的血管，對於持續性紅斑有療效⁴。FDA 核准的藥品為 brimonidine tartrate gel 0.5%，Ilkovitch D. 及 Routt ET. 的研究顯示耐受性良好，僅有少

數個案出現反彈性紅斑⁴。Oxymetazoline 是選擇性的 α -1 adrenergic agonist；有個案報告使用 oxymetazoline 0.05%顯示可改善紅斑⁴，仍待大型臨床試驗證實療效及安全性⁴。

二、Non- FDA approved

(一)~(二) 為口服全身用藥；
(三)~(七) 為局部用藥。

(一) β -adrenergic receptor antagonists

作用在阻斷皮膚血管平滑肌的受體，產生血管收縮，同時可以減輕焦慮、降低心跳速率⁷。傳統非選擇性的 β -blocker (例如：propranolol) 雖然可以抑制潮紅反應²，然而卻常見病人無法耐受的low血壓及心跳過慢副作用⁹。根據 Hsu 及 Lee 的研究，一個較新的非選擇性的 β -blocker：carvedilol，兼具有抗氧化、抗發炎的功能，可用於難治型、持久性的紅斑，同時較少不良反應的發生⁹。個案報告中 carvedilol 的劑量使用可從 3.25 mg tid 增量到 25 mg/day，須要大型的病例對照研究顯示它的療效⁷。

(二) Isotretinoin

藉由向下調節單核球中 toll-like receptor 2 (TLR2)，降低 TLR2的表現，產生療效⁴。根據 Park H. 的研究顯示治療劑量為 0.5- 1.0 mg/kg，可用於有結節或斑塊的酒渣鼻³；而 Elewski BE. 的研究建議低劑量 10 mg/day 可用於頑固型酒渣鼻³。Isotretinoin 禁用於孕婦、哺乳婦女，會有致畸胎風險¹⁰。

(三) Retinoids

外用的 retinoids 可促進結締組織的重塑；而 tretinoin 是 all trans retinoic acid，具有向下調節 TLR2的表現。臨床上可單獨使用或合併其他外用製劑，可改善紅斑、丘

疹、膿疱及毛細血管擴張⁴。

(四) Calcineurin inhibitors

經由抑制 T cell 活化，防止促發炎細胞因子 (proinflammatory cytokines) 的釋放，臨床上使用 pimecrolimus 1%及 tacrolimus⁴。Kim MB. 及 Bamford JT. 的研究顯示可用以治療 ETR 及 PPR，然而 Weissenbacher S. 及 Karabulut AA. 的研究無顯著療效，待大型的病例對照研究證實藥物的有效性⁴。

(五) Benzoyl peroxide

作用機轉不明，過去研究曾使用 benzoyl peroxide 5% + clindamycin 1%或 benzoyl peroxide 5% + erythromycin 1%，目前只有少數個案的使用經驗¹。

(六) Permethrin

治療 cutaneous demodicidosis，作為抗寄生蟲藥物。過去數個嚴重的個案有臉部 Demodex folliculorum 的感染，使用口服 ivermectin 合併外用 permethrin 成功治療⁷。Aquilina C. 等人的研究顯示，兩者合併使用也適用於免疫功能低下的病人⁷。

(七) Ivermectin

治療 cutaneous demodicidosis，作為抗寄生蟲藥物；是 macrocyclic lactone disaccharide antiparasitic agent，口服及外用劑型都被用於治療酒渣鼻³。目前 Stein L. 等人進行隨機病例對照研究，確認 ivermectin 在 PPR 的有效性跟安全性³。

三、新興的療法 (emerging therapies)

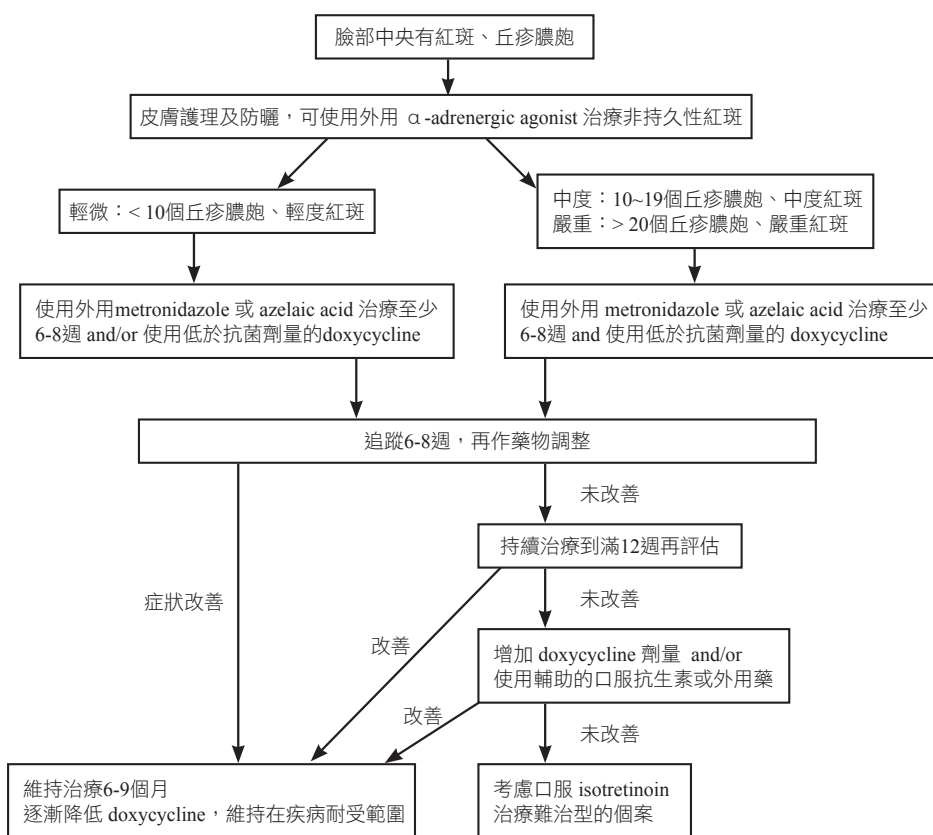
(一) 外用絲胺酸蛋白酶抑制劑 (topical serine protease inhibitors)

酒渣鼻有大量的 serine protease

(KLK5)，KLK5會裂解成LL-37 (cathelicidin precursor 的活性型)；藥物具有抑制裂解的作用，Two AM. 等人的研究顯示對於 PPR 有療效⁴。

(二) 肥大細胞穩定劑 (mast cell stabilizers)

肥大細胞在介導過程會引起 LL-37、MMPs 及 inflammatory cytokines 的釋放⁴。Mast cell stabilizers (製劑 cromolyn sodium) 阻斷肥大細胞脫顆粒 (degranulation)，阻斷介導過程，根據 Muto Y. 等人的研究顯示對於 ETR 有療效⁴。



圖一 酒渣鼻的建議治療流程⁴

柒、結語

酒渣鼻是一個影響顏面外觀的疾病，嚴重影響病人的生活品質。從臨床表徵、疾病分類、嚴重程度選擇適合的治療計畫¹。如果是短暫的紅斑丘疹使用外用藥治療；當症

狀持久並有膿胞、疼痛、眼睛症狀時須考慮口服抗生素的給予 (優先使用 doxycycline 50 mg/day)¹。隨著對酒渣鼻發病機制的了解，使用於全身或外用的抗發炎、抗氧化藥物廣泛使用，新興的藥物 (例如：絲胺酸蛋白酶抑制劑、肥大細胞穩定劑) 期待增加藥物療

效的完整性⁴。希望未來隨著藥物治療的持續發展，並注重病人衛教及非藥物治療，遠

離疾病的誘發因子，已達到更好的症狀控制及提升病人生活品質^{4,7}。

Rosacea

Ai-Yu Yang, Yu-Hui Su, Chen-Chun Kuo

Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital,
Kaohsiung Medical University

Abstract

Rosacea is a chronic inflammatory skin condition. Common features including facial erythema, telangiectasias, and inflammatory skin lesions. It characterized by recurrent episodes of exacerbation and remission. Classification of rosacea includes erythematotelangiectatic (ETR), papulopustular (PPR), phymatous and ocular subtypes by symptoms. Various causes have been found to act as aggravation factors of rosacea, such as spicy food, hot drinks, alcohol, sun exposure, exercise, stress, nitroglycerin, Calcium channel blocker. The pharmacologic agent with the evidence for efficacy for persistent facial erythema in rosacea is topical brimonidine. Patients with mild to moderate disease can be managed with topical therapies such as metronidazole, azelaic acid, topical ivermectin, or sulfacetamide-sulfur. And tetracyclines are the standard systemic therapy of rosacea. Patient education, skin care, nonpharmacologic and pharmacologic treatments are all pillars of effective and comprehensive management of rosacea. Treatment goals are better symptom control and improved quality of life for individuals.

參考資料：

1. Culp B, Scheinfeld N: Rosacea: a review. *P T* 2009; 34(1): 38-45.
2. Park JM, Mun JH, Song M, et al: Propranolol, doxycycline and combination therapy for the treatment of rosacea. *J Dermatol* 2015; 42(1): 64-9.
3. Moustafa FA, Sandoval LF, Feldman SR: Rosacea: new and emerging treatments. *Drugs* 2014; 74(13): 1457-65.
4. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al: Rosacea: part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(5): 761-70.
5. Two AM, Wu W, Gallo RL, et al: Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72(5): 749-58.
6. 謝富森、李玉雲、許明隆：酒渣（玫瑰斑）：一個常被忽略或誤診的疾病。中華皮膚科醫學雜誌 2004；22(3)：213-220。
7. Layton A, Thiboutot D: Emerging therapies in rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6-1): S57-65.
8. Bhat YJ, Manzoor S, Qayoom S: Steroid-induced rosacea: a clinical study of 200 patients. *Indian J Dermatol* 2011; 56(1): 30-32.
9. Hsu CC, Lee JY: Carvedilol for the treatment of refractory facial flushing and persistent erythema of rosacea. *Arch Dermatol* 2011; 147(11): 1258-60.
10. Isotretinoin. Micromedex. Available at: http://micromedex2/librarian/CS/FDA46F/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATION-SHIELDSYNC/C4C3B3/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=isotretinoin&UserSearchTerm=isotretinoin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL# Accessed April 18, 2016.