

尿毒搔癢症的新進展

吳泓彥¹⁻³ 柯玫如^{4,5}

摘要：尿毒性搔癢症是因腎臟功能異常而產生之皮膚搔癢疾患，為末期腎臟病及慢性腎臟病患者最常見的症狀之一。大多數尿毒性搔癢症的患者病程長，且會反覆發作，導致情緒障礙、睡眠不佳、及生活品質下降。尿毒性搔癢症的病理機轉涉及了腎臟、皮膚、免疫和神經多個系統複雜的交互作用。正確診斷、足量透析、妥善的皮膚照護、選擇合適的治療藥物及監測藥物的不良反應，每個環節皆是治療尿毒性搔癢症不可或缺的基石。諸多治療方式中，gabapentinoids, nalfurafine, difelikefaline 有最多的臨床試驗支持其療效，可惜的是 nalfurafine 與 difelikefaline 至今尚未取得台灣的藥物許可證。此外，紫外線 B 光線治療、抗組織胺藥物、活性炭、外用皮質類固醇藥膏、外用辣椒素(capsaicin) 藥膏、肥大細胞穩定劑等，leukotriene 受體拮抗劑，對某些患者可有效緩解尿毒性搔癢症，但須更多的證據支持其療效及安全性。

關鍵詞：慢性腎臟病，末期腎臟病，搔癢，光線治療，尿毒性搔癢症

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:48-54) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0006

前言

尿毒性搔癢症須符合以下兩個條件：(一)因腎臟功能異常而產生之皮膚搔癢疾患。(二)無其他皮膚疾患可解釋之皮膚搔癢症狀。尿毒性搔癢症顯著影響多個面向的生活品質，造成情緒障礙、睡眠問題，是透析及慢性腎臟病患者最常見及最困擾之合併症之一。

台灣透析盛行率於 2019 年為每百萬人 3,679 人，盛行數為 86,840 人[1]，而第 1 至 5 期慢性腎臟病盛行率估計共達 11.9% [1]。尿毒性搔癢症發生率，可達血液透析患者 20%-50%。依據我們於台灣一北部醫學中心之研究，尿毒性搔癢症患者佔腹膜透析患者的 28.6%，佔血液透析患者 38.2%[2]。尿毒性搔癢症在尚未透析之慢性腎臟病族群之盛行率研究較少，一項跨國研究顯示，第 3 至 5 期慢性腎臟病患者，有高達 24% 有中度至嚴重之搔癢[3]。由上可知，尿毒性搔癢症的治療是臨床上重要的課題。

病理生理機轉

多種因素可能與尿毒性搔癢症之病理生理機轉相關，例如：皮膚乾燥、Interleukin (IL)-31、血液中發炎細胞或指數的上升、鈣磷乘積過高、副甲狀腺機能亢進、透析的廓清程度和致癢物質的清除、和內生性鴉片類系統(opioid system)不平衡等[4-6]。其機制包含腎臟生理學、皮膚科學、神經科學和免疫系統之間的複雜交互作用，並與多種發炎物質、神經傳導物質有關。

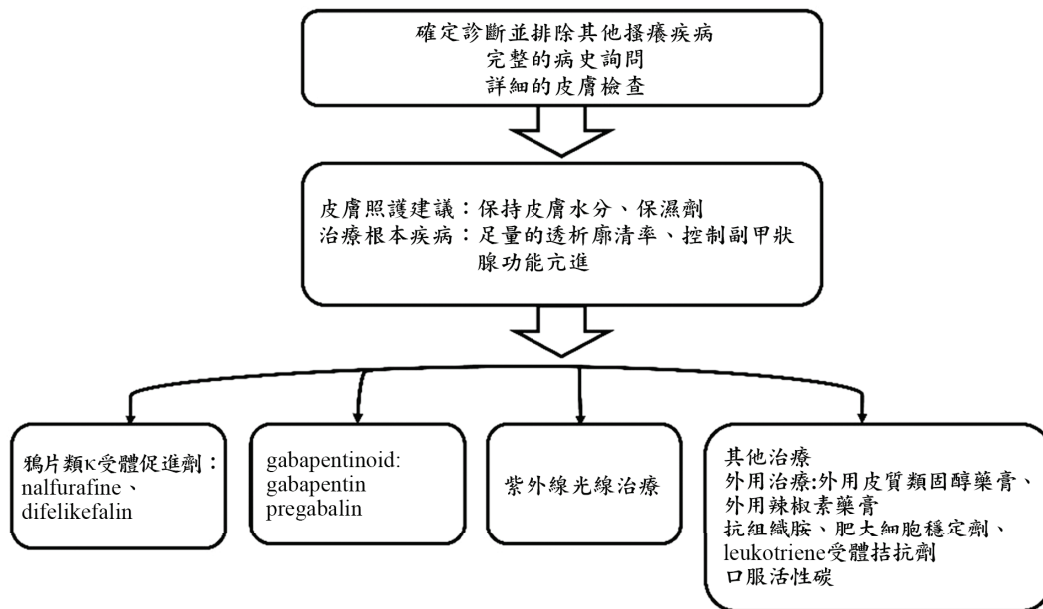
臨床表現與診斷

尿毒性搔癢症的病程漫長，許多病人的搔癢病史可以年計算。搔癢症狀幾乎每天都發生，並且影響大範圍之體表面積[6]。尿毒性搔癢症的患者通常沒有原發性皮炎，皮膚的檢查往往沒有發現明顯的皮膚變化。然而，癢和搔抓行為會形成惡性循環，導致繼發性皮膚變化，如：皮膚抓痕、結節性癢疹、單純苔蘚或非特異性濕疹等。

診治腎衰竭及慢性腎臟病患者的皮膚搔癢，

¹亞東紀念醫院腎臟內科，²陽明交通大學醫學系，³臺大醫學院內科，⁴台北市立聯合醫院皮膚科，⁵臺大醫學院皮膚科

通訊作者聯絡處：柯玫如，台北市立聯合醫院皮膚科，台北市大安區仁愛路4段10號。E-mail: kmj@ntu.edu.tw



圖一：尿毒性搔癢症的評估及治療

第一步是診斷的確立 (圖一)。除了尿毒性搔癢症外，腎衰竭及慢性腎臟病患者，也可能患有其他的搔癢性皮膚疾病，例如：疥瘡、蕁麻疹、藥物疹、濕疹等等。完整的病史詢問及詳細的皮膚檢查，是做出正確診斷的必須條件。

搔癢症狀如果發生在腎功能惡化之前，應考慮尿毒性搔癢症以外，是否有其他導致搔癢的原因。搔癢症狀如果侷限於小部分區域或短期內迅速惡化，應尋找導致搔癢的暴露或加重因素。仔細檢查患者的用藥史，可排除與藥物相關的搔癢或過敏反應。皮膚檢查如果發現原發性皮疹，如風疹塊 (wheals)、毒性紅斑 (morbilliform eruption) 或水疱 (bullae)，應鑑別診斷其他搔癢性皮膚疾病。診斷尿毒性搔癢症，通常不需要皮膚切片檢查。臨床表現顯示有其他須進一步檢查病因的患者，才考慮進行實驗室及影像學檢查，例如甲狀腺功能亢進或皮膚 T 細胞淋巴瘤等 [6]。

治療

尿毒性搔癢症的患者，常常對許多治療方式反應不佳。現行許多治療方式缺少設計完整的大規模隨機、雙盲、對照臨床試驗支持。此外，尿毒性搔

癢症患者因腎臟功能不佳，藥物使用上須注意藥物動力學的改變，並監控藥物不良反應。近年來，新的藥物陸續推出，使得治療尿毒性搔癢症有更多的選擇。我們將尿毒性搔癢症的治療方式，分為外用治療、治療根本疾病、紫外線光線治療、全身性藥物治療 (圖一)。

外用治療

一. 保溼劑 (Moisturizer)

教導患者如何照顧皮膚，保持充足的皮膚水分，恢復角質層的障壁功能，是治療尿毒性搔癢症第 1 線的治療。尿毒性搔癢症的患者皮膚較為乾燥，清潔時應避免強力的清潔劑，不要使用太燙的水沐浴、不要長時間或多次的清潔皮膚。研究發現，患有尿毒性搔癢症的透析患者，常規使用保溼劑 1 周後，搔癢程度下降 [7]。建議 1 天至少使用 2 次保溼劑。剛洗完澡後，皮膚的角質層含水量很高，是使用保溼劑的最佳時機。

二. 外用皮質類固醇藥膏

一項跨國研究顯示，將近 10% 的醫師會處方外用皮質類固醇藥膏，來治療血液透析患者的尿毒性

搔癢症[8]。雖然外用皮質類固醇藥膏是常用的治療方式，不過至今沒有臨床試驗證實其療效。由於發炎反應在尿毒性搔癢症的致病機轉，扮演一定角色，可以嘗試使用外用皮質類固醇藥膏治療尿毒性搔癢症，特別是針對因搔抓造成皮膚繼發性濕疹或明顯發炎的區域。然而，由於尿毒性搔癢症，通常影響大範圍體表面積，醫師應選擇適當強度的皮質類固醇藥膏，避免類固醇可能之全身吸收和皮膚不良反應，如：皮膚萎縮、變薄、毛囊炎、長毛等等。

三. 外用免疫調節劑藥膏(tacrolimus 和 pimecrolimus)

外用免疫調節劑藥膏(calcineurin inhibitors)，包括 tacrolimus 和 pimecrolimus，適應症為異位性皮膚炎的治療。其機制為抑制 calcineurin，而減少 T 細胞活化。用 tacrolimus 或 pimecrolimus 治療尿毒性搔癢症的臨床試驗，有研究結果發現有效果[9]，有些則顯示無效[10,11]。與外用皮質類固醇藥膏相比，雖然沒有皮膚萎縮、長毛...等副作用，但使用時皮膚會有灼熱、刺激感，且尚未建立長時間使用之安全性。

四. 其他外用藥膏

外用辣椒素(capsaicin)藥膏，有研究指出相較於安慰劑，可有效舒緩尿毒性搔癢症[10,11]，不過塗擦部位會有一些局部熱、刺、發紅。此外，研究也發現加入局部麻醉劑 Pramoxine 的乳液，比起對照組基劑，可有效減少尿毒性搔癢症的強度[12]。乳霜中加入植物果實油中的必需脂肪酸 γ -linolenic acid，有緩解尿毒性搔癢症的效果[13]。但是這些結果來自少數的小規模研究，證據力較為不足。

治療根本疾病

一. 足量的透析廓清率

我們的研究發現，透析患者尿毒性搔癢症的嚴重程度與透析廓清率相關[4,14]。透析廓清率常以尿素氮清除指標 Kt/V 來表示。Kt/V 中的 K 為血中尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的清除率，t 為透析時間，Kt 即是一定時間內 BUN 的總清除量，再除以 V 為體內 BUN 分布的體積。若血液透析患者的 Kt/V 超過 1.5(稍微高於現行目標的 1.4)，尿毒性搔癢症的程度會減輕[4]。若腹膜透析患者的

每周 Kt/V 大於 1.88，(稍微高於現行目標的 1.7)，尿毒性搔癢症的程度也會較輕微[14]。此外，隨機分派的研究發現 Kt/V 從 1.08 增加到 1.19，可顯著減少血液透析患者的搔癢程度[15]。

二. 控制副甲狀腺功能亢進

納入 37 位副甲狀腺功能亢進之透析患者的病例系列報告發現，副甲狀腺切除術後一周，患者的搔癢程度顯著降低[16]。研究也顯示，給予控制副甲狀腺功能亢進的藥物 cinacalcet，比起使用維生素 D 和磷結合劑的傳統治療，在有效的減緩血液透析患者的搔癢程度[17]。然而，是否安排副甲狀腺切除術或 cinacalcet 藥物治療，目前仍取決於副甲狀腺功能亢進的程度，而非尿毒性搔癢症的標準治療。

三. 腎臟移植

成功的腎臟移植，應該可以完全治癒尿毒性搔癢症。不過仍有一部分腎臟移植患者有慢性皮膚搔癢的問題，其原因尚不清楚，可能因素包括移植之腎臟功能不理想，或藥物引起之搔癢等[18]。

紫外線光線治療

紫外線光線治療(ultraviolet phototherapy)是皮膚科醫師常用來治療尿毒性搔癢症的治療方式。紫外線可調節 Th1 和 Th2 淋巴細胞分化，減少 IL-2 的產生。紫外線光線治療可視為針對皮膚的免疫調節治療。

兩個隨機對照研究顯示，寬波段紫外線 B 光線治療可顯著緩解血液透析患者的尿毒性搔癢症[10,11]。我們執行的隨機對照研究也顯示，對藥物治療反應不佳的尿毒性搔癢症患者，窄波段紫外線 B 光線治療，可減少受搔癢影響之體表面積，但對降低搔癢強度之效果僅有邊際顯著(marginal significant)[31]。紫外線 B 光線治療的不良反應有曬黑、曬傷，長期治療有可能增加皮膚癌的風險。分析台灣的健保資料庫，我們發現接受紫外線 B 光線治療的尿毒性搔癢症患者，非黑色素瘤皮膚癌和皮膚黑色素瘤的長期風險並沒有增加[19]。

全身性藥物治療

一. Gabapentinoid (gabapentin 及 pregabalin)

Gabapentinoid 類藥物是尿毒性搔癢症治療中有較多臨床試驗證據支持的藥物。不過, gabapentin 的適應症為局部癲癇發作之輔助療法及帶狀疱疹後神經痛; 而 pregabalin 的適應症則為帶狀疱疹後神經痛、成人局部癲癇的輔助治療、纖維肌痛、糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛、脊髓損傷所引起的神經性疼痛。Gabapentinoid 類藥物的適應症, 並未包括搔癢或尿毒性搔癢症。

系統性回顧與統合分析研究發現, gabapentin 及 pregabalin 比起對照組或是抗組織胺, 顯著減少尿毒性搔癢症搔癢強度[10,11]。這兩個藥物在透析患者止癢效果類似。腎功能不佳的患者需要調整劑量。血液透析患者 gabapentin 建議 100mg-300mg 一周 3 次, 透析後給予; pregabalin 建議 75-150mg 一周 3 次, 透析後給予。嗜睡和頭暈是 gabapentinoid 常見的不良反應。

二. 鴉片類拮抗劑(opioid antagonist)和促進劑(agonist)

鴉片類受體主要有三大類: μ 受體、 κ 受體、 δ 受體。 μ 受體的活化會造成搔癢, κ 受體的活化則抑制搔癢。使用 μ 受體的拮抗劑 naltrexone 治療透析患者的尿毒性搔癢症之療效未有定論, 兩個隨機雙盲對照試驗, 一顯示出有治療效果, 一則未顯示療效[10, 11]。 κ 受體的促進劑 nalfurafine, 已於 2009 年在日本核准用於血液透析患者搔癢的治療[20]。Difelikefalin 是作用在周邊 κ 受體的促進劑, 因其親水性化學結構所以不易進入中樞神經系統。第 3 期隨機雙盲對照臨床試驗顯示, 以 difelikefalin 治療之尿毒性搔癢症患者, 搔癢程度比起對照組顯著減少, 搔癢相關的生活品質亦有改善[21]。

可惜的是 nalfurafine, difelikefalin 尚未取得台灣的藥品許可證。併有 μ 受體拮抗劑和 κ 受體促進劑的 nalbuphine 在一隨機雙盲對照試驗, 則稍可減輕血液透析患者的搔癢程度[22]。

三. 抗組織胺、肥大細胞穩定劑(mast cell stabilizers)和 leukotriene 受體拮抗劑

口服抗組織胺是尿毒性搔癢症最常用的藥物之一, 但評估其對尿毒性搔癢症療效的臨床試驗很少。第 2 代抗組織胺藥物, 如: cetirizine、levocetirizine、fexofenadine、desloratadine 於腎功能不佳之患者需要調整劑量。Ketotifen 是抗組織胺也是肥大細胞穩定劑, 一項納入 5 位尿毒性搔癢症血液透析患者的開放性前瞻研究指出 ketotifen 可減少搔癢程度[23]。Cromolyn sodium 可抑制肥大細胞釋放組織胺及 leukotriene, 但本身無抗組織胺的特性。一項收案 62 位血液透析患者的隨機雙盲對照試驗顯示, cromolyn sodium 對尿毒性搔癢症有療效[10,11]。Montelukast 是 leukotriene 受體拮抗劑。一項收案 80 位血液透析患者的隨機雙盲對照試驗, 顯示 montelukast 比起對照組, 可有效減少搔癢程度[10,11]。

四. 口服活性炭

口服活性炭可用來吸收腸道中的一些毒性物質, 一些早期的臨床試驗中顯示, 可減少透析患者的搔癢程度[24]。其副作用較少, 主要為腸胃道症狀, 如便秘、噁心和腹脹。

五. Cholestyramine

Cholestyramine 是不可吸收的 resin, 用於治療慢性肝病和膽道阻塞患者的高脂血症和搔癢症。早期小規模的臨床試驗顯示, cholestyramine 在一些尿毒性搔癢症病人有療效[25]。

六. 生物製劑

研究顯示血清中 IL-31 與尿毒性搔癢症的搔癢程度呈正相關[26]。不過, 阻斷 IL-31 受體的生物製劑 nemolizumab, 無法減少尿毒性搔癢症的搔癢程度[27]。Dupilumab 是阻斷 IL-4 和 interleukin-13 受體的抗體, 其適應症為異位性皮膚炎的治療。在個案報告及個案系列中, 發現可減少尿毒性搔癢症的搔癢程度[28]。

七. Thalidomide

Thalidomide 有鎮靜、免疫調節和抗血管生成特性。在一項小型雙盲交叉試驗中顯示, Thalidomide 對血液透析患者的尿毒性搔癢症, 有止癢效果[29]。然而, 由於其潛在的副作用, 包括

致畸性、周圍神經病變、便秘和鎮靜作用，治療前應仔細評估其益處和風險[29]。

八. Sertraline

Sertraline 是選擇性血清素再攝取抑制劑 (serotonin reuptake inhibitor)，用於治療重度憂鬱症、恐慌症、強迫症和創傷後壓力疾病。在一些小型的研究顯示，sertraline 可能減少尿毒性搔癢症[30]，常見不良反應包括噁心、震顫和嗜睡。

結 論

尿毒性搔癢症的治療，仍然是臨床上的挑戰！總而言之，正確的評估和診斷、足量透析、適當的皮膚照護、選擇合適的外用和口服藥物，以及監測藥物的不良反應，都是治療尿毒性搔癢症時缺一不可的環節。藥物治療中，gabapentinoids，nalfurafine，difelikefaline 有最多的證據支持其療效。此外，紫外線 B 光光線治療、抗組織胺藥物、肥大細胞穩定劑，leukotriene 受體拮抗劑、活性炭、外用皮質類固醇藥膏、外用辣椒素藥膏，也是治療的選擇 (圖一)。臨床醫師應考慮不同的臨床表現、藥物的耐受性、共病症等，給予患者最適當的治療。

聲 明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參 考 文 獻

1. 財團法人國家衛生研究院及台灣腎臟醫學會：2021 台灣腎病年報。台北，衛生福利部，2022。
2. Wu HY, Peng YS, Chen HY, et al. A comparison of uremic pruritus in patients receiving peritoneal dialysis and hemodialysis. *Medicine* 2016;95:e2935.
3. Sukul N, Speyer E, Tu C, et al. Pruritus and patient reported outcomes in non-dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:673-81.
4. Ko MJ, Wu HY, Chen HY, et al. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: A prospective 5-year cohort study. *PloS One* 2013;8:e71404.
5. Ko MJ, Tsai WC, Peng YS, et al. Altered monocytic phenotypes are associated with uraemic pruritus in patients receiving haemodialysis. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00479.
6. Ko MJ, Peng YS, Wu HY. Uremic pruritus: pathophysiology, clinical presentation, and treatments. *Kidney Res Clin Pract* 2023;42:39-52.
7. Morton CA, Lafferty M, Hau C, et al. Pruritus and skin hydration during dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2031-6.
8. Rayner HC, Larkina M, Wang M, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:2000-7.
9. Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, et al. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1895-901.
10. Hercz D, Jiang SH, Webster AC. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD011393.
11. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, et al. Treatment of uremic pruritus: A systematic review. *Am J Kidney Dis* 2017;70:638-55.
12. Young TA, Patel TS, Camacho F, et al. A pramoxine-based anti-itch lotion is more effective than a control lotion for the treatment of uremic pruritus in adult hemodialysis patients. *J Dermatolog Treat* 2009;20:76-81.
13. Chen YC, Chiu WT, Wu MS. Therapeutic effect of topical gamma-linolenic acid on refractory uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 2006;48:

- 69-76.
14. Wu HY, Huang JW, Tsai WC, et al. Prognostic importance and determinants of uremic pruritus in patients receiving peritoneal dialysis: A prospective cohort study. *PloS One* 2018;13: e0203474.
 15. Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, et al. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995;25:413-9.
 16. Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2000;190: 65-70.
 17. El-Shafey EM, Alsaah AE, Alasaran K, et al. Cinacalcet hydrochloride therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2011;15:547-55.
 18. Schricker S, Weisshaar E, Kupfer J, et al. Prevalence of pruritus in a single cohort of long-term kidney transplant recipients. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00066.
 19. Ko MJ, Huang JW, Wu HY, et al. Risk of skin cancer among patients with chronic kidney disease treated with ultraviolet B phototherapy for uraemic pruritus: A nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol* 2021;101:adv00390.
 20. Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1251-7.
 21. Fishbane S, Jamal A, Munera C, et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med* 2020;382:222-32.
 22. Mathur VS, Kumar J, Crawford PW, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nalbuphine ER tablets for uremic pruritus. *Am J Nephrol* 2017;46:450-8.
 23. Francos GC, Kauh YC, Gittlen SD, et al. Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol* 1991;30:884-9.
 24. Pederson JA, Matter BJ, Czerwinski AW, et al. Relief of idiopathic generalized pruritus in dialysis patients treated with activated oral charcoal. *Ann Intern Med* 1980;93:446-8.
 25. Silverberg DS, Iaina A, Reisin E, et al. Cholestyramine in uraemic pruritus. *Br Med J* 1977;1:752-3.
 26. Ko MJ, Peng YS, Chen HY, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:1151-9.
 27. Kinugasa E, Igawa K, Shimada H, et al. Anti-pruritic effect of nemolizumab in hemodialysis patients with uremic pruritus: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Exp Nephrol* 2021;25:875-84.
 28. Zhai LL, Savage KT, Qiu CC, et al. Chronic pruritus responding to dupilumab-A case series. *Medicines (Basel)* 2019;6:72.
 29. Sharma D, Kwatra SG. Thalidomide for the treatment of chronic refractory pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:363-9.
 30. Chan KY, Li CW, Wong H, et al. Use of sertraline for antihistamine-refractory uremic pruritus in renal palliative care patients. *J Palliat Med* 2013;16:966-70.

Recent Advances in Uremic Pruritus

Hon-Yen Wu¹⁻³, Mei-Ju Ko^{4,5}

Abstract: Uremic pruritus is a pruritic disorder caused by impaired kidney function. It is one of the most common symptoms in patients with end-stage renal disease and chronic kidney disease. Patients with uremic pruritus have prolonged and relapsing clinical course, resulting in mood disturbance, poor sleep, and impaired quality of life. The pathophysiology of uremic pruritus involves complex multi-system interactions, including kidney, skin, immune and nervous systems. The cornerstones of the management for uremic pruritus are correct diagnosis, optimization of dialysis regimens, appropriate skin care, selection of proper topical and oral medications, and monitoring adverse effects of drugs. Among the treatments, gabapentinoids, nalfurafine, and difelikefalin are the most well studied drugs to support their efficacy. However, nalfurafine, and difelikefalin are not available in Taiwan. In addition, ultraviolet B phototherapy, antihistamines, activated charcoal, topical steroids, topical capsaicin, mast cell stabilizers, and leukotriene receptor antagonists have been reported to be effective in some patients, but more evidence is needed to support their efficacy and safety.

Key Words: chronic kidney disease; end-stage renal disease; itch; phototherapy; uremic pruritus.

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:48-54) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0006

¹Department of Internal Medicine, Far Eastern Memorial Hospital, New Taipei City; ²School of Medicine, College of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University; ³Department of Internal Medicine, National Taiwan University College of Medicine; ⁴Department of Dermatology, Taipei City Hospital; ⁵Department of Dermatology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Mei-Ju Ko, Department of Dermatology, Taipei City Hospital, No. 10, Section 4, Ren-Ai Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: kmj@ntu.edu.tw