光動力療法對皮膚傷口感染之應用

胡安仁[1]　洪逸安[1]　洪崧壬[2]

[1]慈濟大學　醫技系
[2]花蓮慈濟醫院　皮膚科

現今許多慢性疾病如代謝性疾病像是糖尿病、心血管疾病、中風長期臥床，在後期易影響皮膚的狀況造成免疫力下降，傷口癒合速度變慢，增加了細菌感染的機率。然而因抗生素的濫用導致抗藥性細菌的產生，將使治療變得困難，而皮膚又為人體第一道免疫防線，因此增加皮膚的防禦屏障與有效的治療變得更加重要。世界衛生組織推出一項全球行動，如何透過較安全且有效的使用救命藥物，阻止超級細菌的傳播。除了傳統藥物治療細菌感染外，近年來有文獻指出利用光動力療法 (photodynamic therapy) 作為治療皮膚感染性或是慢性傷口以及腫瘤具有良好的效果。近年有文獻回顧或是治療案例指出利用光動力治療 (結合光敏劑藥物與可見光) 用來治療青春痘，對於不適合口服藥物治療的病人，是很好的輔助治療。不但可以降低口服或是外用治療的副作用，另外對於減少抗藥性細菌的產生，都是未來可以發展的皮膚治療方式，所以光動力治療應用在各種皮膚疾病的治療上，是值得更深入的探討。（**感控雜誌 2020:30:259-270**）

關鍵詞： 皮膚、多重抗藥性細菌、光動力療法

前　言

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 於 2014 年指出，具有抗藥性的超級細菌 (superbugs) 為全球性的威脅，在 2017 年更公布了 12 種抗藥性細菌名單，按危險程度分為三級，其中第一級分別為鮑氏不動桿菌 (*Acinetobacter baumannii*)、綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)

民國 109 年 4 月 17 日受理
民國 109 年 6 月 17 日接受刊載

通訊作者：洪崧壬
通訊地址：花蓮市中央路三段707號
連絡電話：(03) 8561-825

DOI: 10.6526/ICJ.202008_30(4).0005

與腸道菌屬細菌 (*Enterobacteriaceae*) 三者皆為格蘭氏陰性菌，且對於碳青黴烯類抗生素 (Carbapenem) 具有抗藥性，而第二級中，糞腸球菌 (*Enterococcus faecalis*) 抗萬古黴素 (vancomycin)；金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 抗甲氧西林 (methicillin) 與萬古黴素；幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 對克拉黴素 (clarithromycin) 具有耐藥性；彎曲桿菌屬 (*Campylobacter*) 對氟喹諾酮 (fluoroquinolones) 產生抗藥性；淋病奈瑟菌 (*Neisseria gonorrhoeae*) 對頭孢菌素 (cephalosporin) 與氟喹諾酮產生抗藥性，而第三級則是肺炎鏈球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) 對青黴素 (penicillin) 產生抗藥性；流感嗜血桿菌 (*Haemophilus influenza*) 對氨苄西林 (ampicillin) 產生抗藥性；志賀氏菌屬 (*Shigella*) 對氟喹諾酮產生抗藥性。上述菌種除了對於醫院中加護病房病人具有危急影響外，對於慢性代謝疾病患者如糖尿或是心血管疾病患者也是具有莫大潛在的危害。由於抗藥性微生物的產生速度遠比新抗生素開發來的快，除了管控抗生素的治療，制定一套開藥標準外，若能找出新的療法代替傳統抗生素治療將可降低因抗生素而導致細菌產生抗藥性的速度，近年來有越來越多研究論文探討光動力療法用於治療抗藥性細菌的感染與治療，相信這是未來值得發展的輔助治療。

皮膚與微生物的關係

皮膚佔人體體積 16%，是人體免疫的第一道防線，是個充滿複雜而動態的生態系統，棲息著細菌，古細菌，真菌和病毒。這些微生物 (統稱為皮膚微生物群) 與皮膚共生，對於皮膚生理和免疫力的扮演重要的角色。而這些微生物群落在健康皮膚及疾病狀態具有密不可分的相關性，在正常菌叢中，也有些屬於伺機性微生物，在人體免疫力低下時具有潛在性的致病力，與皮膚免疫系統息息相關 [1]。

當胎兒在母體的子宮內為無菌狀態，當經陰道或是剖腹生產分娩後的幾分鐘後，微生物開始於新生兒的皮膚定植。並隨著成長過程與環境、飲食、性別發育等種種因素造成皮膚與微生物間的變化，例如有研究發現經由自然產的嬰兒皮膚菌群與母體的陰道菌群相似，如乳桿菌屬 (*Lactobacillus*)、普雷沃氏菌屬 (*Prevotella*)；而剖腹產的新生兒則是與皮膚細菌群落相似，如葡萄球菌屬 (*Staphylococcus*)、棒狀桿菌屬 (*Corynebacterium*)、丙酸桿菌屬 (*Propionibacterium*) [2]。

皮膚的組成主要分為表皮層、真皮層和皮下組織，許多微生物主要分布於皮膚表皮層與相關附屬器結構 (毛囊、皮脂腺和汗腺)。有些微生物於平常狀態下會代謝宿主蛋白質而產生一些生物活性分子、游離脂肪酸。

而皮膚的角質細胞與免疫細胞可以產生抗微生物肽 (antimicrobial peptides, AMPs)、苯酚可溶調節蛋白 (phenol-soluble modulins, PSMs)、免疫介質如補體與介白素1 (cytokine IL-1)，用於抵抗外來微生物及抑制病原體入侵。相反的，當宿主的免疫狀況不同也會影響微生物的分布與組成[3]。

在皮膚微生物中，通常分為兩組，一為常駐微生物，通常為相對穩定與皮膚共生，參與了皮膚細胞的代謝與免疫等作用；二為暫時性微生物，不會長存於皮膚，當免疫力低下時，會生長快速並且引起疾病，常見於皮膚微生物如表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 或是金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)；丙酸痤瘡桿菌 (*Propionibacterium acnes*)，常存在於皮脂腺豐富區域，因過度增生導致皮膚發炎，造成青春痘生成[4]。在不同部位皮膚環境，也會具有不同的菌叢生存，如較潮溼的皮膚部位較常出現棒狀桿菌屬 (*Corynebacterium spp*)，而皮質腺較豐富的區域為丙酸痤瘡桿菌存在較多。此外隨著年齡的增長也會使菌叢的種類及比例改變[5]。所以微生物組成的改變可能導致免疫系統反應性的改變，進而導致發炎性疾病的發展。如異位性皮膚炎 (atopic dermatitis)，特別好發在嬰幼兒與兒童，約影響 10~20% 的人類，其臨床症狀為皮膚紅疹濕疹變化，合併嚴重搔癢與乾燥脫屑。每年患病率逐漸上升，可能原因是過度清潔與保護，造成皮膚微生物菌叢改變，而導致皮膚免疫失調。儘管正常微生物菌叢具有特定抑制性的調節酵素去抑制金黃色葡萄球菌的生長，但在異位性皮膚上發現，金黃色葡萄球菌依然能藉由表達 fibronectin-binding proteins A and B，使其能增加黏附於皮膚的角質層上，造成異位性皮膚炎的患者急性惡化的成因之一。而治療異位性皮膚炎準則中，當皮膚有明顯細菌感染時，常會合併口服或是外用抗生素，因近年有研究論文指出皮膚抗藥性細菌不斷增加，會降低傳統抗生素治療的療效[6]。

抗藥性細菌與皮膚感染

抗藥性細菌的威脅除了對抗生素產生的抗藥性外，對於免疫力低下的病患如加護病房 (intensive care unit) 的病患造成嚴重感染程度較高，且死亡風險較大。英國抗藥性研究組織 (Review on Antimicrobial Resistance) 發布總結報告，針對濫用抗生素所導致的細菌抗藥性問題，提出全球性的警告。報告中指出，若再不採取行動，預計 2050 年全球將會有 10 億人口死於感染超級細菌，相當於每 3 秒就會造成 1 人死亡。抗藥性細菌對抗生素的耐藥性主要有四個機制：

一、細菌利用產生酵素使藥物分解或失去活性；

二、使藥物的作用位置發生改

變；

三、改變細胞的特性，如改變細菌細胞膜的滲透性，使藥物無法進入細胞內；

四、將藥物利用主動運輸的方式排出細胞外。

在過去研究顯示 1992 年至 1996 年間蒐集了皮膚傷口患者的細菌培養，對抗生素抗藥性進行了比較，發現金黃色葡萄球菌和綠膿桿菌對於抗生素 Oxacillin 與 ciprofloxacin 的抗藥性從 24% 增加到 50%；綠膿桿菌對抗生素 ciprofloxacin 產生抗藥性則由 9% 上升至 24%，顯示對於抗藥性的細菌，現有的抗生素將逐漸失去療效，因此如何尋找新的治療方式是很重要與急迫的[7]。

皮膚潰瘍是一種常見的慢性疾病，與綠膿桿菌的感染有關，有研究顯示有 50% 以上的慢性傷口中可以檢測到綠膿桿菌，因為產生生物膜的關係，增加治療困難，增加抗生素的劑量並不會促進傷口癒合。有研究試驗指出利用 δ-Aminolevulinic Acid 感光藥物合併光動力療法，能有效地使綠膿桿菌失去活性並且破壞生物膜；另外，針對皮膚慢性潰瘍傷口中有分離出抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)，經過 5-aminolevulinic acid (ALA)-photodynamic therapy (PDT) 治療 1~3 天後，發現傷口分泌物減少外，並且減少皮膚潰瘍的面積範圍，顯示 ALA-PDT 治療顯著降低傷口的菌落數，另外也有促進皮膚傷口癒合的功效[8]。

然而皮膚傷口上的感染，常見為革蘭氏陽性菌，分別為金黃色葡萄球菌與化膿性鏈球菌，另外也有少見的腸球菌，革蘭氏陰性和厭氧菌的造成皮膚傷口感染[9]。有文獻指出利用染劑 (如亞甲基藍 (methylene blue) 與白光照射後可使 MRSA 失去活性。另外吲哚菁綠 (indocyanine green) 與氦氖激光 (helium-neon laser) 可使金黃色葡萄球菌及化膿性鏈球菌失去活性[10]。也有研究嘗試利用亞甲基藍與金結合做為奈米粒子，針對金黃色葡萄球菌進行抗菌測試，經紅光 Light-emitting diode (LED) (660 nm) 24 J/cm^2 照射，發現高達 90~99% 的抑菌效果[11]。因此若能開發新的抗菌療法，減少對抗生素治療的依賴，例如利用光動力療法減少傷口上的細菌菌落，不僅可減少抗藥性細菌的產生，還能降低抗藥性細菌的突變。所以光動力抗菌治療是具有未來發展的潛力。

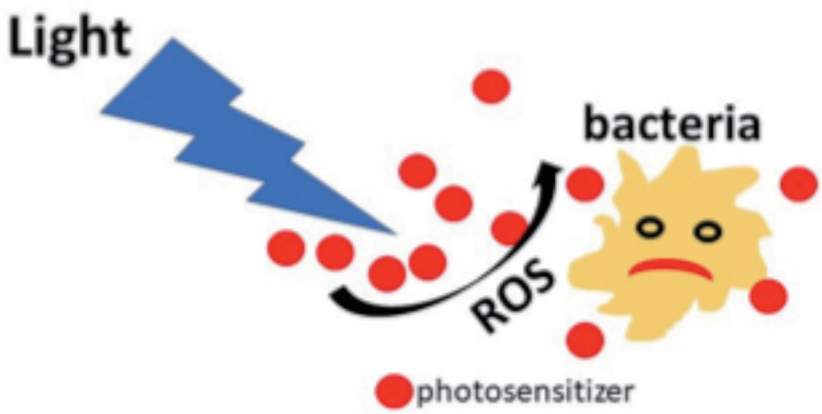
光動力療法

利用陽光做為醫療方式，最早起源於在古希臘、埃及與印度。在古埃及，除了以太陽神作為宗教的信仰外，再醫學上曾利用大阿米芹 (*Amni majus*) 中具有光敏性的物質加上陽光照射來治療牛皮癬；在公元前 1400

年的印度，從植物補古脂 (*Psoralea corylifolia*) 中含有光敏劑的物質如補骨脂素 (psoralen) 配合陽光照射，用來治療白斑 (vitiligo) 的色素脫失的病兆；1974 年時發現補骨脂素和紫外線照射 (PUVA) 的組合可有效治療牛皮癬，PUVA 治療現已用於多種皮膚病，例如牛皮癬、銀屑病、皮膚 T 細胞淋巴瘤、濕疹、白癜風和圓禿[12]。

在 1898 年時，Raab 與他的學生做原生動物 (草履蟲) 毒性測試時發現染劑吖啶 (acridine) 在光照下會使草履蟲在 2 小時內死亡，沒接觸光照則在 15 小時內死亡，發現 Acridine 與光的結合會增加微生物死亡，發現了此染劑具有光敏感的特性，對此他們建立了光動力作用 (photodynamic reaction, PDR) 一詞，往後在醫療上，開啟光動力療法 (photodynamic therapy) 的應用。最早在 1900 年代，成功利用光動力來治療皮膚癌症患者；直到 1960 年代時，學者 Lipson 與 Baldes 利用血卟啉衍伸物 (haematoporphyrin derivative, HPD) 的螢光表現去偵測腫瘤；1975 年學者 Thomas Dougherty 成功的利用 HPD 應用於皮膚腫瘤的治療；1993 年藥物 Photofrin 首次於加拿大批准用於膀胱癌的治療，開啟了光動力療法於系統性癌症上的治療[13]。近年來，新的研究指出利用抗菌性光動力療法 (antimicrobial photodynamic therapy, aPDT) 具有對於抗藥性微生物的治療成效[14]。

光動力作用 (圖一) 的基本三大要素為光源 (light source)、光敏劑 (photosensitizer)、氧氣。當光敏劑吸收適當之光源後激發活性氧物質，導致細胞破壞，造成細胞凋亡或細菌死亡。且在沒有光源作用，光敏劑的毒性低，並不影響人體[15]。光動力作用機轉又分為兩種，第一種為光敏劑在吸收光能後，並將能量傳遞給生



圖一　光動力機制

物分子，在能量轉移的過程中，產生活性氧分子 (reactive oxygen species, ROS)，例如：超氧陰離子自由基，進一步破壞癌細胞或是殺菌的功效；第二種為光敏劑在基本三重態時將能量轉移至氧分子，產生強氧化能力的單重態氧 (singlet oxygen)，導致細胞的蛋白質、酯質光傷害而變性，使腫瘤細胞或是病原菌凋亡，而達到臨床的治療功效[16]。

在光源的選擇上，除了考量不同光敏劑的最佳吸光範圍外，還須注意不同的疾病治療，根據病兆的深度與組織的穿透深度，要選擇適當的波長。目前 PDT 的光源主要分為兩大類：雷射與非雷射光，雷射光具有三大特性：1. 單一波長，2. 具有高度的相干性，3. 具有共同指向性，不易散射，因此能量較強，臨床治療療效較佳；在非雷射光 (如 LED) 的光源選擇，可以提供較大範圍的吸收波長，可以應用梗多光敏劑的選擇，且成本較低。以光源的波長選擇來說，可見光的藍光在穿透組織的效率較低，而紅光與紅外光可以穿透較深，通常 600 至 800 nm 的波長常作為光動力的光源範圍。但超過 800 nm 波長的光源，無法產生足夠的活性氧化物，因此不建議作為光動力療法的光源。然而波長太短容易會導致發炎反應，而造成光傷害。所以會依據不同部位的腫瘤特性或深度，或是傷口大小深度等情況，去選擇最佳的光源。甚至在體內組織器官中，已發展出光纖的方式與雷射光結合，可將光源能量傳遞到胃腸道和肺等器官，去達到腫瘤治療的效果[17]。

光敏劑的選擇也是非常重要，不同的光敏劑對光源有特定吸收峰，將能量從光能轉移為化學能，使氧氣與水激發成活性氧物質[18]。理想的光敏劑條件為：化學純度高、室溫下穩定、吸光值於 400~800 nm 間、容易被人體組織細胞吸收作用、對作用的腫瘤癌細胞或是微生物具有高度選擇性、低成本等。目前有許多藥物應用於光動力療法，最早為血卟啉 (hematoporphyrin, Hp)，經細胞代謝後形成 protoporphyrin IX (PpIX) 的光敏劑，經由 630 nm 紅光照射產生光動力作用。此類藥物主要分別為：5-aminolevulinic acid (ALA) 為親水性分子；methyl aminolevulinate (MLA) 具較高的親脂性，可以增加組織的吸收。另外也有非卟啉 (porphyrin) 類或是天然物的光敏劑，如 Phenothiazine 類 (亞甲基藍 methylene blue、甲苯胺藍 toluidine blue)，為三個六碳環組成，具有較低的氧化電位和較高的穩定性，分別於 656 nm 與 625 nm 具有最佳的吸收波峰；黃嘌呤 (Xanthenes) 類如 Erythrosine (赤蘚紅)、Eosin (曙紅)、Rose Bengal (孟加拉玫紅) 為三個芳香環組成，其中氧原子位於環的中心；此外核黃素衍生物 (riboflavin derivatives) 如維生素 B_2，具有高度的生物相容性，對人體無不良反應或副作用，經光動力

治療，能有效降低 97% MRSA 的生長；吲哚菁綠 (indocyanine green) 是由兩個芬香環間以不飽和鍵連接著，為醫學上常用的花青染料，於 780 nm 處有吸收峰，透過奈米粒子結合與光動力治療，可以有效殺死肺腺癌 A549 細胞；薑黃素 (Curcumin) 為植物薑黃 (*Curcuma longa*) 的根莖萃取出的天然化合物，當合併藍光的照射作用，可明顯減少丙酸痤瘡桿菌的存活，做為光動力抗菌治療的應用[19-20]。相信未來不斷會有新的光敏感被開發，作為新的臨床治療技術發展。

光動力治療的最終產物為活性氧分子。自然界大部分的分子在室溫下皆以基態的形式表現，氧 (O_2) 除了可以三重態的方式存在自然界中，其最外層的價電子具有單獨的平行自旋軌道，具有很強的氧化能力[21]。然而，基態氧也可藉由能量的吸收轉變成單態氧或電子轉移形成超氧化物 ($O_2^{\bullet-}$)、過氧化氫 (H_2O_2) 與羥基自由基 (•OH)，皆稱作活性氧物質 (reactive oxygen species, ROS)。透過這些活性氧物質的產生，造成細胞膜損傷、粒線體裂解、蛋白質變性失去活性、DNA 分解或脂質過氧化，達到臨床療效[22]。當組織有缺氧的情形，則不易形成有效的活性氧物質 (ROS)，就會造成光動力治療的療效不佳。

光動力療法在臨床皮膚疾病的治療

目前光動力療法已應用在許多臨床皮膚疾病，如皮膚腫瘤，發炎性皮膚疾病、慢性皮膚感染或是慢性皮膚傷口等，以下分為三的部分作為介紹。

皮膚與惡性腫瘤的應用

日光性角化病 (actinic keratosis) 為皮膚癌的原位癌，是早期鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) 的臨床表現。利用藥物 5-氨基酮戊酸 (5-aminolevulinic acid) 的光動力療法，能有效治療日光性角化病，已被美國食品與藥物管理局 (U.S. food and drug administration, FDA) 視為核可的治療。另外針對皮膚的基底細胞癌 (basal cell carcinoma) 與鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma)，也有成功治療病例的文獻報告。另外在 methyl aminolevulinate (MAL) 作為日光性角化症的光動力治療的同時，發現可以減少皮膚癌症增生基因的表達，還可以促進抗光傷害與光老化的基因表達，也可促進傷口癒合的基因表達，如轉化生長因子 β1 (transforming growth factor beta 1)[23,24]。

發炎性皮膚疾病應用

另外光動力治療也具有免疫調節與抗發炎的作用，可以降低 T 輔助 1 (Th1) 淋巴細胞的活性，減少促炎物質的分泌細胞因子 (例如 IL-1，TNF 和 IL-6)。另外在小鼠動物模式實驗

中，PDT 可以誘導皮膚產生抗發炎因子 IL-10 的產生，去達到免疫調節的效果[25]。

酒糟性皮膚炎 (rosacea) 是為一種皮膚慢性發炎合併血管異常擴張的疾病，主要發生部位為臉部，臨床常見的症狀為於明顯紅斑與潮紅合併血管擴張、嚴重時會合併皮膚產生明顯的發炎反應如丘疹、膿皰，甚至形成慢性的肉芽腫，目前致病機轉仍未知。有臨床研究利用 methyl aminolevulinate 合併紅光 37 J/cm^2 的照射，能有效的治療酒糟性皮膚炎[26]。

化膿性汗腺炎 (hidradenitis suppurativa, HS)，由皮膚中的頂漿腺 (apocrine glands) 反覆慢性發炎所引起的臨床疾病。容易好發於腋下、腹股溝、臀部及肛門周圍的皮膚，造成皮膚紅腫與疼痛，嚴重則會出現化膿與潰瘍。傳統治療以口服抗生素為主，嚴重的案例，則會合併外科清創治療。有臨床研究嘗試亞甲基藍染料 (methylene blue) 合併脈衝光 (intense pulsed light with a 630 nm filter) 雷射光源照射治療，治療後追蹤半年發現能有效改善皮膚發炎紅腫與疾病的嚴重度，且術後並無明顯疼痛、紅斑或過多的色素沉澱的副作用產生[27]。

禿髮性毛囊炎 (folliculitis Decalvans, FD) 為頭皮的毛囊開口角化異常合併免疫功能失調所造成的慢性發炎，會引起疼痛以及發生化膿性傷口。好發於中年人。致病原因仍是未明，常常合併後續的細菌感染。有學者利用 MAL 合併每周紅光 (630 nm) 37 J/cm^2 照射治療，在 10 位禿髮性毛囊炎的患者共四周的療程，發現其中 90% 的患者在治療後皆有改善，但仍需後續的追蹤與維持性治療[28]。

皮膚感染與慢性傷口應用

痤瘡也是常見的皮膚疾病，主要好犯在青少年及成年人，除了影響臉部外觀，也會造成心理情緒壓力。造成痤瘡的致病機轉包括皮脂腺 (sebaceous glands) 活性過度分泌皮脂 (sebum)，毛囊開口的角化異常，加上丙酸痤瘡桿菌 (*P. acnes*) 的增生，最後導致皮膚發炎。在過去研究論文中，嘗試利用脂質體 (liposome) 載體，包覆著抗生素與光敏劑，增加藥物在皮膚的穿透性，透過丙酸痤瘡桿菌的脂質酶分解，可以選擇性在丙酸痤瘡桿菌濃度較高發炎較厲害的部位被釋放中，增加局部光敏劑的濃度，再經由雷射照射去激發光動力抗菌作用，發現具有顯著抑制丙酸痤瘡桿菌的活性[29]。另外也有利用直接藍光的照射治療，透過本身丙酸痤瘡桿菌內生性的光敏劑紫質 (porphyrin) 去吸收藍光去誘發光動力抗菌作用，去達到抑制丙酸痤瘡桿菌增生的效果，改善臨床上有發炎性痤瘡的症狀[30]。

因糖尿病容易造成免疫系統下降，血液循環變差，傷口癒合速度

變慢，也增加了細菌感染的機率如MRSA、綠膿桿菌感染。在過去臨床研究中，發現利用薑黃素 (curcumin) 合併藍光 22 J/cm^2 能量照射，可以有效的治療糖尿病患的慢性傷口與細菌感染，增加傷口癒合的情況[31]。另外也有臨床實驗，將 4% 的 5-aminolevulinic acid methyl ester (MAL) 做成傷口敷料，作用於腿部慢性潰瘍的傷口，合併使用每三周一次的紅光 (630 nm) 18 J/cm^2 進行照射，共八次的療程，發現在 24 周的療程中，大部分腿部慢性潰瘍都能得到不錯的治癒效果[32]。

另外也有病例報告，利用局部光敏劑藥物 ALA 結合光動力抗菌治療與口服抗生素來治療頑固型非結核分枝桿菌 (*Mycobacterium fortuitum*) 所引起的多發性皮膚囊腫。在合併 LED 紅光 (633 nm) 100 J/cm^2 照射，每十天進行一次 ALA-PDT 治療，經過兩次的治療後，皮膚紅腫以及膿腫有明顯的改善[33]。針對下肢慢性靜脈潰瘍傷口合併綠膿桿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 與鐮刀菌 (*Fusarium spp*) 的感，除了口服抗生素的治療外，同時合併 1% 亞甲基藍 (Methylene Blue) 與紅光 (630 nm) 37 J/cm^2 的光動力抗菌治療，三周療程後病情好轉，在 6 個月後病灶完全癒合[34]。

在未來仍有許多前瞻性研究開發新的光敏劑應用於皮膚的抗菌試驗，如 [2-((4-pyridinyl)methyl)-1H-phenalen-1-one chloride] 搭配光源 380~480 nm 的光動力抗菌作用，並在體外豬皮動物模式與人體皮膚實驗中，可使 MRSA 明顯減少 5 $\log_{10}$ 的菌落數，不會對正常皮膚細胞造成太大的傷害[35]。將有更多有效與安全的光敏劑，針對抗藥性菌種的治療，應用在臨床研究與人體試驗。

結　語

由於現今超級細菌的問題日益嚴重，原本像仙丹般的抗生素如今已無法對付抗藥性細菌的感染，近年來有許多輔助性抗菌治療的研究，希望透過較安全且又有效的治療方式，阻止抗藥性病菌的擴散傳播。然而光動力抗菌療法，具有很好未來發展潛力與臨床應用，不僅可降低抗生素的用量，還可以增加皮膚傷口的復原速度以及調節局部免疫反應，且副作用較傳統口服藥物來的低，期望未來能將光動力療法更廣泛應用於皮膚相關的疾病，幫助更多病患。

參考文獻

1. Fredricks DN: Microbial ecology of human skin in health and disease. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings 2001:167-9.
2. Dominguez-Bello MG, Elizabeth K, Costello, et al: Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. PNAS 2010;107:11971-5.
3. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid YJN:

Skin microbiota–host interactions. Nature 2018;553:427-36.

4. Kong HH, Segre JA: Skin microbiome: looking back to move forward. Journal of Investigative Dermatology 2012;132:933-9.
5. Julia Oh, Allyson L. Byrd, Morgan Park, et al: Temporal stability of the human skin microbiome. Cell 2016;165:854-66.
6. Geoghegan JA, Irvine AD, Foster TJ: Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship. Trends in Microbiology 2018;26:484-97.
7. Maisch T: Anti-microbial photodynamic therapy: useful in the future? Lasers in Medical Science 2007;22:83-91.
8. Lei X, Liu B, Huang Z, et al: A clinical study of photodynamic therapy for chronic skin ulcers in lower limbs infected with Pseudomonas aeruginosa. Archives of Dermatological Research 2015;307:49-55.
9. Eckmann C, Dryden M: Treatment of complicated skin and soft-tissue infections caused by resistant bacteria: value of linezolid tigecycline, daptomycin and vancomycin. European journal of medical research 2010;15:554-63.
10. Wainwright M: 'Safe' photoantimicrobials for skin and soft-tissue infections. International Journal of Antimicrobial Agents 2010;36:14-8.
11. Tawfik AA, Alsharnoubi J, Morsy M: Photodynamic antibacterial enhanced effect of methylene blue-gold nanoparticles conjugate on Staphylococcal aureus isolated from impetigo lesions in vitro study. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2015;12:215-20.
12. Levy JG: Photodynamic therapy. Trends in biotechnology 1995;13:14-8.
13. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK: Photodynamic therapy for cancer. Nature reviews cancer 2003;3:380-7.
14. Hu X, Huang YY, Wang X, et al: Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. Frontiers in microbiology 2018;9:1299.
15. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al: Photodynamic therapy. Journal of the national cancer institute 1998;90:889-905.
16. Kwiatkowski S, Knap B, Przystupski D, et al: Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations. Biomedicine & Pharmacotherapy 2018;106:1098-107.
17. Choudhary S, Nouri K, Elsaie M: Photodynamic therapy in dermatology: a review. Lasers in medical science 2009;24:971-80.
18. Shayegan Z, Lee CS, Haghighat F: TiO2 photocatalyst for removal of volatile organic compounds in gas phase-a review. Chemical Engineering Journal 2018;334:2408-39.
19. Wiegell SR, Wulf HC: Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. Journal of the American Academy of Dermatology 2006;54:647-51.
20. Sobotta L, Mrugalska PS, Piskorz J, et al: Non-porphyrinoid photosensitizers mediated photodynamic inactivation against bacteria. Dyes and Pigments 2019;163:337-55.
21. Apel K, Hirt H: Reactive oxygen species: metabolism, oxidative stress, and signal transduction. Annual Review of Plant Biology 2004;55:373-99.
22. Klotz LO: Oxidant-induced signaling: effects of peroxynitrite and singlet oxygen. Biological chemistry 2002;383:443-56.
23. Gellen E, Fidrus E, Péter M, et al: Immunological effects of photodynamic therapy in the treatment of actinic keratosis and squamous cell carcinoma. Photodiagnosis and photodynamic therapy 2018;24:342-8.
24. Joly F, Deret S, Gamboa B, et al: Photodynamic therapy corrects abnormal cancer-associated gene expression observed in actinic keratosis lesions and induces a remodeling effect in photodamaged skin. Journal of dermatological science 2018;91:206-18.
25. Nowis D, Stokłosa T, Legat M, et al: The influence of photodynamic therapy on the immune response. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2005;2:283-98.
26. Bryld LE, Jemec GBE: Photodynamic therapy in a series of rosacea patients. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2007;21:1199-202.
27. Fadel MA, Tawfik AA: New topical photodynamic therapy for treatment of hidradenitis suppurativa using methylene blue niosomal gel: a single-blind, randomized, comparative study. Clinical and

Experimental Dermatology 2015;40:116-22.

28. Megna M, Fabbrocini G, Marasca A: Photodynamic therapy and skin appendage disorders: a review. Skin Appendage Disord 2016;2:166-76.
29. Jeong S, Lee J, Im BN, et al: Combined photodynamic and antibiotic therapy for skin disorder via lipase-sensitive liposomes with enhanced antimicrobial performance. Biomaterials 2017;141:243-50.
30. Alexiades M: Laser and light-based treatments of acne and acne scarring. Clinics in dermatology 2017;35:183-9.
31. Rosa LP, Silva FC da, Vieira RL, et al: Application of photodynamic therapy, laser therapy, and a cellulose membrane for calcaneal pressure ulcer treatment in a diabetic patient: A case report. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2017;19:235-8.
32. Kawczyk-Krupka A, Pucelik B, Międzybrodzka A: Photodynamic therapy as an alternative to antibiotic therapy for the treatment of infected leg ulcers. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2018;23:132-43.
33. Gong N, Tan Y, Li M, et al: ALA-PDT combined with antibiotics for the treatment of multiple skin abscesses caused by Mycobacterium fortuitum. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2016;15:70-2.
34. Aspiroz C, Sevil M, Toyas C, et al: Photodynamic Therapy With Methylene Blue for Skin Ulcers Infected With Pseudomonas aeruginosa and Fusarium spp. Actas Dermo-Sifiliográficas 2017;108:45-8.
35 Schreiner M, Bäumler W, Eckl DB, et al: Photodynamic inactivation of bacteria to decolonize meticillin-resistant Staphylococcus aureus from human skin. British Journal of Dermatology 2018;179:1358-67.

Clinical application of photodynamic therapy for skin and soft tissue infection

Anren Hu[1], Yi-An Hong[1], Sung-Jen Hung[2]

[1]Department of Laboratory Medicine and Biotechnology, Tuz Chi University

[2]Dermatology, Hualien Tuz Chi Hospital

Nowadays, many metabolic diseases in their later stage affect the skin and cause a decline in the immunity, resulting in slower wound healing and increasing the risk of bacterial infection. However, the emergence of drug-resistant bacteria (commonly known as “super bacteria”) due to the abuse of antibiotics makes their treatment difficult. The skin is the first line of immunity for the body; therefore, it is important for treatment and defense against infections. The World Health Organization launched a national action in June this year, which will prevent these “super bacteria” by safe and effective use of life-saving drugs. The use of traditional drugs to treat bacterial infections have been reported; photodynamic therapy has shown a good effect in treating skin wounds and tumors. For example, in recent years, drugs have been used in the clinic (photoresponsive) combined with visible light to treat acne, and the need for oral medications not only cures but also reduces the burden on the body. Therefore, photodynamic therapy should be discussed in the treatment of drug-resistant bacteria in the treatment of skin.

Key words: Skin, multidrug-resistant bacteria, photodynamic therapy