



# 學會通訊

## 台灣兒童過敏氣喘及免疫學會

印刷品

Vol.8 No.3 September, 2007

### 本期要目

#### 96年優秀學術論文獎

..... 1

#### 學術專欄

蛋白質轉譯後修飾與自體免疫之關係 ..... 6

免疫療法於癌症治療之應用—腫瘤疫苗 ..... 7

疫苗佐劑簡介 ..... 10

甲襞鏡(Nailfold capillaroscopy)的應用 ..... 11

食物過敏 ..... 15

食物過敏原檢測的現況與限制 ..... 19

#### 衛教專欄

預防過敏—嬰幼兒飲食的臨床建議 ..... 22

發行人：呂克桓

總編輯：吳維峰

執行編輯：溫港生、楊耀旭、葉國偉、徐世達、  
吳克恭、洪志興、謝奇璋、傅令嫻

學會戶名：台灣兒童過敏氣喘及免疫學會

地址：台北市100衡陽路6號5樓508室

郵政劃撥帳號：19081661

Tel：(02) 2311-4670

Fax：(02) 2311-4732

<http://www.air.org.tw>

財團法人兒童過敏及氣喘病學術文教基金會

郵政劃撥帳號：19391392

Tel：(02) 2311-4670

Fax：(02) 2311-4732

<http://www.asthma.org.tw>

會訊邀請：歡迎會員踴躍投稿(如最新論文摘要----  
等均可，字數1000-1500字即可)。

會員招募：歡迎小兒科專科醫師，對過敏氣喘免疫  
有興趣者加入。

### 文章著作權申明：

[凡經本會訊刊登之文稿，其著作權歸屬本會，本會除以紙版型式發行外，有權自行或授權他人以電子型態透過網際網路或製作光碟媒體等方式發行，未經本會同意不得轉載於其他媒體。]

### A、學會近期之學術活動：

1. 學會『北區臨床病例』討論會 11月18日(星期日)14:00-16:00  
假馬偕紀念醫院舊大樓9樓第三講堂舉行。
2. 學會 10月14-28日於花蓮、台中及高雄與其他學會聯合舉行『2007年氣喘診療及控制』講座。
3. 中華民國免疫學會 10月21日，舉行『免疫過敏專科醫師』甄試。
4. 中華民國免疫學會 10月27日，於高雄長庚醫院舉行『南區臨床病例』討論會。
5. 中華民國免疫學會及風濕病醫學會於 12月14-16日，假高雄金典酒店舉行會員大會及學術演講。
6. 學會擬定 12月23日舉行『專科醫師』甄試。

### B、國際上即將舉行有關過敏氣喘免疫之學術活動：

1. XX World Allergy Congress™ 2007. 2-6 December 2007, Bangkok, Thailand. Including the 10th WPAS in conjunction with the 7th Asia Pacific Congress of Allergology, Asthma and Clinical Immunology.

## 96年優秀學術論文獎

### 默沙東兒童過敏氣喘學術論文獎

#### **Serine protease inhibitors nafamostat mesilate and gabexate mesilate attenuate allergen-induced airway inflammation and eosinophilia in a murine model of asthma**

Chih-Lung Chen, PhD, Shulhn-Der Wang, MD, Zhao-Ying Zeng, BSc, Kuo-Juei Lin, MD, Shung-Te Kao, MD, PhD, Thoru Tani, MD, Chun-Keung Yu, PhD, and Jiu-Yao Wang, MD, DPhil, Hsing-Chu, Taichung, and Tainan, Taiwan, and Shiga, Japan

**Background:** Serine proteases such as mast cell tryptase and certain allergens are important in the pathogenesis of allergic inflammation of asthma.

**Objective:** We sought to investigate the effects of serine protease inhibitors nafamostat mesilate (FUT), gabexate mesilate (FOY), and ulinastatin (UTI) on airway inflammation in a mouse model of allergic asthma.

**Methods:** BALB/c mice were sensitized to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) and intratracheally challenged with Der p (0.5 mg/mL). Therapeutic doses of FUT (0.0625 mg/kg), FOY (20 mg/kg), and UTI (10,000 U/kg) were intra-peritoneally injected into 3 corresponding sensitized mice during the sensitization phase (protocol 1) or 24 hours after allergen challenge (protocol 2).

**Results:** Both FUT-treated and FOY-treated sensitized mice had reduced mast cells activation, airway hyperresponsiveness, attenuated eosinophils infiltrations, and decreased Der p-induced IL-4 and TNF- $\alpha$  but increased IL-12 cytokine production in bronchoalveolar

lavage fluid compared with nontreated mice. Furthermore, FUT treatment downregulated the expression of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, eotaxin, inducible NO synthase, CD86, and nuclear factor-kB activation, but enhanced the expression of IL-12 and IL-10 in Der p-stimulated alveolar macrophages. UTI-treated mice have no significant change of the aforementioned measurements compared with nontreated sensitized mice.

**Conclusion:** Nafamostat mesilate and FOY exerting the therapeutic effect in allergen-induced airway inflammation was a result not only of their inhibitory action in the early phase of mast cells activation but also of immunoregulatory function in the late phase of allergic inflammation. Such properties of FUT and FOY might be a potential therapeutic approach for asthma.

**Clinical implications:** The clinical used of serine protease inhibitors FUT and FOY may also have implications for treating airway inflammation of asthma. (J Allergy Clin Immunol 2006; 118:105-12.)

### 先靈葆雅優秀學術論文獎

#### **Higher Bcl-2 levels decrease staphylococcal superantigen-induced apoptosis of CD4<sup>+</sup> T cells in atopic dermatitis**

Y.T.Lin, C.T. Wang, J.H. Lee, C.Y.Chu, W.C. Tsao, Y. H. Yang, B.L. Chiang

**Background:** Staphylococcal superantigens (SsAgs) contribute to the persistence of allergic skin in-

flammation in atopic dermatitis (AD). The aims of this study were to (1) determine whether there are differ-

ences between AD patients and healthy subjects in SsAg-induced caspase-3 activation and SsAg-induced changes of anti-apoptotic protein Bcl-2 and *Bcl-2* mRNA levels of CD4<sup>+</sup> T cells; (2) investigate the effect of interleukin (IL)-4 on SsAg-induced caspase-3 activation and SsAg-induced changes of Bcl-2 and *Bcl-2* mRNA levels of CD4<sup>+</sup> T cells.

**Methods:** Using immunofluorescence staining followed by flow cytometric analysis and real-time PCR, we analyzed peripheral blood mononuclear cells with or without staphylococcal enterotoxin B (SEB) stimulation in the presence or absence of recombinant IL-4 or anti-IL-4 neutralizing antibodies in 16 AD patients and 14 healthy subjects.

**Results:** SEB-reactive (TCRV $\beta$ 3<sup>+</sup>, V $\beta$ 12<sup>+</sup>, and V $\beta$ 17<sup>+</sup>) CD4<sup>+</sup> T cells from AD patients were more resistant to SEB-induced caspase-3 activation and SEB-

induced decrease of Bcl-2 and *Bcl-2* mRNA than those from healthy subjects.

Exogenously added IL-4 inhibited SEB-induced caspase-3 activation and SEB-induced decrease of Bcl-2 and *Bcl-2* mRNA in SEB-reactive CD4<sup>+</sup> T cells from healthy subjects. Inhibition of endogenous IL-4 by using anti-IL-4 neutralizing antibodies up-regulated SEB-induced caspase-3 activation and SEB-induced decrease of Bcl-2 and *Bcl-2* mRNA in SEB-reactive CD4<sup>+</sup> T cells from AD patients.

**Conclusions:** Following SsAg stimulation, IL-4 produced by T cells in AD patients down-regulates SsAg-induced caspase-3 activation and apoptosis of CD4<sup>+</sup> T cells through inhibiting the decrease of Bcl-2. This may impair deletion of SsAg-activated T cells and resolution of allergic skin inflammation. (Allergy. 2007;62(5):520-6)

#### 先靈葆雅優秀學術論文獎

## Adenovirus expressing interleukin-1 receptor antagonist alleviates allergic airway inflammation in a murine model of asthma

C-C Wang, C-L Fu, Y-H Yang, Y-C Lo, L-C Wang, Y-H Chuang, D-M Chang and B-L Chiang

Interleukin-1 (IL-1) is a proinflammatory cytokine and IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) is a natural inhibitor that binds to IL-1 receptor type 1 without inducing signal transduction. It is suggested that IL-1 is required for allergen-specific T helper type 2 cell activation and the development of airway hyper-responsiveness (AHR), but the immunologic effect of exogenous IL-1ra in allergic asthma remains unclear. To examine the effect of IL-1ra on airway inflammation and immunoeffector cells in allergic asthma, recombinant adenovirus expressing human IL-1ra (Ad-hIL-1ra) was delivered intranasally into ovalbumin (OVA)-immunized mice. Single intranasal administration of Ad-hIL-1ra before airway antigen

challenge in OVA-immunized mice significantly decreased the severity of AHR and reduced pulmonary infiltration of eosinophils and neutrophils. Suppression of IL-5 and eotaxin with concomitant enhancement of interferon gamma in bronchoalveolar lavage fluid was also noted in OVA-immunized mice by administration of Ad-hIL-1ra. In addition, histological studies showed that Ad-hIL-1ra was able to decrease OVA-induced peri-bronchial inflammation. Taken together, Our results indicated that administration of Ad-hIL-1ra may have therapeutic potential for the immunomodulatory treatment of allergic asthma. Gene Therapy. 2006;13(19): 1414-21.

## 劉文章教授優秀學術論文獎

## Antinucleosome antibodies correlate with the disease severity in children with systemic lupus erythematosus

Ji-Fang Wu, Yao-Hsu Yang, Li-Chieh Wang, Jyh-Hong Lee, Ein-Yiao Shen, Bor-Luen Chiang

We compared the serum levels of antinucleosome antibodies (anti-NCS Abs) in thirty pediatric systemic lupus erythematosus (SLE) patients by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to 29 adult SLE patients, 30 healthy controls, 21 juvenile idiopathic arthritis (JIA) and 23 Henoch-Schonlein purpura (HSP) patients as autoimmune disease controls. The mean anti-NCS Ab titer in the pediatric SLE patients was  $1552.7 \pm 1842.2$  U/ml, higher than those of adult SLE patients ( $194.3 \pm 402.7$  U/ml), normal controls ( $9.5 \pm 5.7$  U/ml) and disease controls (JIA:  $7.7 \pm 4.0$  U/ml, HSP:  $5.7 \pm 4.4$  U/ml) ( $p < 0.05$ ). The prevalence of both anti-NCS Ab (90 %) and anti-ds DNA Ab (76.6 %) in pe-

diatric SLE patients were higher ( $p < 0.05$ ) than that of adult SLE patients (58.6 % and 48.3 %). A positive correlation was demonstrated between anti-NCS Ab and anti-dsDNA Ab as well as the SLEDAI scores in pediatric and adult patients ( $p < 0.05$ ). The inverse correlation of anti-NCS Ab levels with C3 was observed in both pediatric and adult SLE patients (pediatrics,  $r = -0.61$ ,  $p = 0.0003$ ; adult,  $r = -0.44$ ,  $p = 0.02$ ). Our data suggested that in pediatric SLE patients, anti-NCS Ab could be as good a marker for SLE diagnosis and disease activity assessment as in adult SLE patients. *J Autoimmun.* 2006;27(2):119-24.

## 雀巢優秀學術論文獎

## Suppressive effects of ketotifen on Th1- and Th2-related chemokines of monocytes

Hung C-H, Suen J-L, Hua Y-M, Chiang W, Chang H-C, Chen C-N, Jong Y-J.

Ketotifen is a mast cell stabilizer and useful in younger children with allergic diseases such as asthma and allergic rhinitis. Macrophage-derived chemokine (MDC) is a T-helper cell type 2 (Th2)-related chemokine involved in recruitment of Th2 cells toward allergen-challenged inflammation. However, the Th1-related chemokines, interferon-inducible protein 10 (IP-10) / CXCL 10, and the monokine induced by interferon-gamma (MIG)/CXCL9 are also important in allergen-induced asthma in animal models. We investigated the effects of ketotifen on the expression of Th1- and Th2-related chemokines of human monocytes in vitro and ex vivo. Ketotifen (5-50  $\mu$ M) significantly down-regulated lipopolysaccharide (LPS)-induced MDC, MIG and IP-10 ( $p < 0.05$ , each comparison) in THP-1 cells

and human primary monocytes in a dose-dependent manner. SB203580 [p38-mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitor] suppressed LPS-induced MDC and IP-10 expression, and PD98059 (ERK-MAPK inhibitor) could only suppress LPS-induced IP-10, but not MDC expression. LPS-induced p38 and p-ERK expression of THP-1 monocytic cells was suppressed by ketotifen. These data demonstrate that ketotifen is effective in down-regulating LPS-induced MDC, MIG and IP-10, which play important roles in the pathogenesis of airway inflammation. The suppressive effect on MDC and IP-10 may, at least in part, involve the down-regulation of LPS-induced p38 and ERK-MAPK expression. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(5):378-84.

## 雀巢優秀學術論文獎

## An Internet-Based Interactive Telemonitoring System for Improving Childhood Asthma Outcomes in Taiwan

Ren-Long Jan, M.D., M.S., Jiu-Yao Wang, M.D., D.Phil, Mei-Chih Huang, R.N., PhD., Shin-Mu Tseng, Ph.D., Huey-Jen Su, Ph.D, and Li-Fan Liu, Ph.D.

A randomized, controlled trial was conducted to assess the effectiveness of Blue Angel for Asthma Kids, an Internet-based interactive asthma educational and monitoring program, used in the management of asthmatic children. One hundred sixty-four ( $n=164$ ) pediatric patients with persistent asthma were enrolled and randomized into two study groups for a 12-week controlled trial. The intervention group had 88 participants who were taught to monitor their peak expiratory flows (PEF) and asthma symptoms daily on the Internet. The also received an interactive response consisting of a self-management plan from the Blue Angel monitoring program. The control group had 76 participants who received a traditional asthma care plan consisting of a written asthma diary supplemented with instructions for self-management. Disease control was assessed by weekly averaged PEF values, symptom scores, and asthma control tests. Adherence measures were assessed by therapeutic and diagnostic monitoring. Outcome was

assessed by examining quality of life and retention of asthma knowledge. The data were analyzed by comparing results before and after the trial. At the end of trial, the intervention group decreased nighttime ( $-0.08 \pm 0.33$  vs  $0.00 \pm 0.20$ ,  $p=0.028$ ) and daytime symptoms ( $-0.08 \pm 0.33$  vs  $0.01 \pm 0.18$ ,  $p=0.009$ ); improved morning ( $241.9 + 81.4$  vs,  $223.1 \pm 5.55$ ,  $p=0.017$ ) and night PEF ( $255.6 \pm 86.7$  vs  $232.5 \pm 55.3$ ,  $p=0.010$ ); increased adherence rates ( $p < 0.05$ ); improved well-controlled rates (70.4% vs. 55.3%,  $p < 0.05$ ); improved knowledge regarding self-management (93.2% vs. 70.3%,  $p < 0.05$ ); and improved quality of life ( $6.5 \pm 0.5$  vs.  $4.3 \pm 1.2$  on a 7-point scale,  $p < 0.05$ ) when compared with conventional management. The Internet-based asthma telemonitoring program increases self-management. Skills, improves asthma outcomes, and appears to be an effective and well-accepted technology for the care of children with asthma and their caregivers. *Telemed J E Health*. 2007;13(3):257-68.

## 大家呼吸優秀學術論文獎

## The levels of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in paediatric patients with allergic rhinitis and bronchial asthma

J-H Lee, H-H Yu, L-C Wang, Y-H Yang, Y-T Lin and B-L Chiang

Our purpose was to determine whether numbers of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T [T regulatory (T<sub>reg</sub>)] cells and mRNA expression of functional molecules of T<sub>reg</sub> are related to airway allergy and disease severity in 51 paediatric patients with allergic rhinitis or bronchial asthma and 47 healthy controls. Surface markers were evaluated with flow cytometry, and mRNA was deter-

mined with real-time polymerase chain reaction. Children with allergic disease had fewer CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells ( $8.49\% \pm 2.41\%$  versus  $9.58\% \pm 2.43\%$ ,  $p < 0.05$ ) and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells ( $1.32\% \pm 0.68\%$  versus  $1.70\% + 0.68\%$ ,  $p < 0.01$ ) than control subjects. Numbers of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>hi</sup> T lymphocytes were higher in children with persistent allergic rhinitis and/



or moderate-severe bronchial asthma than in those with respective milder disease. The number of  $T_{reg}$  cells was correlated positively with total immunoglobulin E level. The mRNA expression of forkhead box P3 (FoxP3) was increased in moderate-severe versus mild asthma ( $2.93 \pm 0.38$  versus  $1.60 \pm 0.31$ ,  $p < 0.01$ ). Patients with moderate-severe bronchial asthma also had increased mRNA expression of interleukin (IL)-10 compared with patients with mild asthma ( $15.24 + 4.07$  versus  $3.77 + 2.18$ ,  $p < 0.01$ ). The suppressive function of  $T_{reg}$  cells from patients with more severe asthma was compe-

tent in vitro. On average, decreased numbers of  $T_{reg}$  cells in children with allergic airway disease might represent a defect of the  $T_{reg}$  population. With increased expression of FoxP3 and IL-10 in  $T_{reg}$  from patients with relatively severe allergic disease, adaptive and functional  $T_{reg}$  might be generated in response to aggravated atopy and disease severity.

Keyword: allergic rhinitis, bronchial asthma,  $CD4^+CD25^+$  regulatory T cells. FoxP3, real-time PCR Clin Exp Immunol. 2007;148(1):53-63.

## 學術專欄

# 蛋白質轉譯後修飾與自體免疫之關係

吳志德 醫師

林口長庚兒童醫院 兒童過敏氣喘風濕科

在真核細胞內，蛋白質的合成必須經過數個步驟，包括 DNA 轉譯為 mRNA，再進一步轉譯為蛋白質，以及轉譯後修飾(加上或是移除某些分子結構)，才能成為真正具有功能的蛋白質。舉例來說，許多酵素都需要在某些胺基酸的位置加上磷酸基(磷酸化)，才能成為具有代謝活性的酵素。轉譯後修飾雖然可以在正常生理狀況下，來活化蛋白質，但在某些非正常的病理狀況下，也可能對身體造成傷害。

人體的免疫系統中同樣也有許多轉譯後修飾的例子。IgG 抗體分子的  $CH_2$  部位即有許多醣基連結在其上，其會影響補體之活化，與抗體受體之結合力，以及抗體半生期的長短。在 T 細胞受器上亦有相同的情形，並隨著 T 細胞不同的分化階段，有不同的醣基分子與其結合。此外，最新的研究也顯示，當抗原被分解為多肽鏈，提供給  $CD4^+$  以及  $CD8^+$  T 細胞時，除了傳統由蛋白酶進行切割的處理外，有部分在抗原內部的胺基酸也會被移除，以形成新的多肽鏈。一方面來說，此抗原分解的動作，可以增加免疫系統所能辨識的抗原種類；但就另一方面來說，同樣也增加了自體

免疫疾病產生之可能性。因為人體內的 T 或 B 細胞在製造完成後，所有在發育階段中所未接觸過的抗原，都會被其視為非自體，外來的抗原。若有一些自體抗原，在經過轉譯後修飾或是其他一些處理後，被免疫系統視為外來抗原，則自體免疫疾病即有可能產生。

研究顯示，轉譯後修飾的確與自體免疫疾病的產生有關。以類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)為例，自體抗原 anti-perinuclear factor (APF)與 anti-keratin antibody (AKA) 具有診斷疾病的專一性。此兩個自體抗體的抗原是位於表皮細胞內的 filaggrin。Filaggrin 上的精胺酸(arginine)會經由精胺酸脫亞胺酶(peptidylarginine deiminase, PAD)的作用被轉換為瓜胺酸(citrulline)。而若在體外系統中將 filaggrin 上的精胺酸去亞胺化，形成瓜胺酸，APF 及 AKA 同樣也會與其反應。進一步分析發現 filaggrin 的抗原結合位(epitope)內，含有瓜胺酸在內，可與 APF 和 AKA 結合，顯示精胺酸轉換為瓜胺酸的轉譯後修飾對於 APF 與 AKA 跟抗原 filaggrin 的結合是非常重要的。

在第二型膠原蛋白(type II collagen)上亦可發現不

同的轉譯後修飾對免疫反應以及膠原蛋白誘發之關節炎的影響。在 Myers 等人所做的研究中，他們分析了三種不同第二型膠原蛋白的成分：組織萃取所得(CII)，酵母菌系統合成(rCII<sup>pic</sup>)與桿狀病毒系統合成(rCII<sup>bac</sup>)。他們發現 rCII<sup>pic</sup> 和 CII 比較起來，脯胺酸的位置有氫基化而賴氨酸(lysine)的位置則無氫基化，同時也無糖化。rCII<sup>bac</sup> 則同樣地在脯胺酸的位置上有氫基化，但是在賴氨酸的位置上氫基化以及糖化的情形均較 CII 為不足。若將這三種第二型膠原蛋白注射入老鼠體內，CII 最能誘發關節炎，所產生之關節炎症狀也最嚴重，其次是 rCII<sup>bac</sup>，最後則是 rCII<sup>pic</sup>。總結來說，不同的轉譯後修飾，對免疫系統有不同的刺激性，對自體免疫疾病也有不同的影響。

再以另一自體免疫疾病 primary biliary cirrhosis

(PBC)為例，我們也可看出轉譯後修飾的重要性。患有 PBC 疾病的病人血清中含有抗丙酮酸去氫酶E2 次單位(E2 subunit of pyruvate dehydrogenase complex, PDC-E2)的自體抗體，研究顯示 PDC-E2 上抗原決定位的賴胺酸上含有硫辛酸(lipoic acid)。若將 PDC-E2 上的硫辛酸移除，則自體抗體將無法有效的與 PDC-E2 結合。

隨著文明的進步，環境中的各種毒素和化學物質也持續累積，究竟這些物質有無可能修飾我們體內的蛋白質，進一步影響身體健康，甚至造成疾病，是我們必須常記在心，隨時留意的，也希望政府相關單位能投注更多的人力，時間與金錢，來進行研究，以期對轉譯後修飾有更深入的了解。

## 免疫療法於癌症治療之應用 — 腫瘤疫苗

張純榮 博士

台大微生物所

目前已知，許多癌症對於人類的而言，患者之五年存活率仍是很低，例如胰臟癌(4%)、肺癌(15%)、肝癌(7%)，即使是攝護腺癌或乳癌，其五年存活率可達到 80% 以上，但是對於末期患者而言，可延長之存活率仍是很低，據統計，每年仍有 60000 人次死於此兩大癌症<sup>22</sup>。由於現有的癌症治療策略所能達到的治療效果有限，以及造成的許多副作用，仍是目前無法予以克服的，因此，發展新的癌症治療策略是勢在必行的。

### 免疫監控系統(immune surveillance)

許多研究指出，免疫系統能夠透過一些機制進行體內環境的監控，以區分屬於自己(self)以及非自己(non-self)的分子；這即是免疫監控假說(immune surveillance hypothesis)<sup>1</sup>。防止腫瘤生成的機制，亦包括在免疫監控假說的範圍內。研究者們利用 IFN-g 訊息傳遞機制(IFN-g signaling pathway)缺失及 T 細胞及 B 細胞缺乏之免疫缺陷老鼠進行研究，發現免疫監控

的概念不僅適用於外來的病原感染，亦有抑制腫瘤生成的能力。在結果中發現，在這些免疫缺陷老鼠體內可自發性的生成腺瘤(adenoma)及惡性腺腫瘤(adenocarcinoma)，反之，這些腫瘤則不易於一般免疫正常的老鼠體內形成，並且，當這些腫瘤細胞被植入一般免疫正常的老鼠體內時，這些腫瘤細胞不但無法生長，亦無法形成腫瘤<sup>2</sup>。因此，自這些發現當中我們可以知道，腫瘤所表現的抗原分子(tumor antigens)是能夠被免疫系統所認識，並且能夠驅動免疫反應以對抗腫瘤生長。自 1900 年早期，Paul Ehrlich 第一次提出，腫瘤細胞能夠由身體內正常的細胞轉變而成，並且能夠被免疫系統辨認而清除。繼此，Lewis Thomas 亦證明了免疫系統中的殺手型 T 細胞(cytotoxic T lymphocytes CTLs)在清除腫瘤細胞之機制中扮演了重要的角色<sup>3,4</sup>。此外，免疫系統中的樹突狀細胞(dendritic cells DC)為專業的抗原呈獻細胞(professional antigen-presenting cells APC)，能夠透過辨認外來分子之機制以活化免疫系統之內生性

(innate)<sup>5</sup> 及給予性(adaptive)<sup>6</sup> 之免疫反應，在危險訊息(danger signals)存在的環境下，有助於樹突狀細胞之活化及成熟，這些訊息包括；胞外基質成份(extracellular-matrix components)、氧的中間物(oxygen intermediates)、熱休克蛋白(heat-shock proteins)、核酸(nucleotides)及發炎組織區所釋放的細胞激素(cytokines)，由於這些分子有助於抗原專一性之免疫反應發生，以利免疫系統辨識腫瘤細胞，並將其清除。

### 腫瘤演化(tumor evolution)以逃避免疫監控

但是，在免疫系統監控腫瘤細胞生成的同時，體內的腫瘤細胞亦透過變異(variants)以逃避免疫系統的監控。例如；失去或降低腫瘤專一性抗原之表現，或是降低 MHC class I 之表現量，因此，在具有正常免疫功能的個體內，腫瘤細胞透過變異，選擇出免疫特異性較差(poorly immunogenic)的細胞，以逃避免疫系統之毒殺機制。此外，腫瘤細胞生長的過程中，經常不會伴隨著發炎反應或是組織傷害，因此，亦會缺乏危險訊息的存在，造成腫瘤抗原無法有效的被呈獻給未成熟的樹突狀細胞，因此而蒙蔽了免疫監控系統，錯將腫瘤細胞視為是自己的(self)<sup>7,8</sup>，藉此，亦可逃避免疫系統之毒殺機制。

### 利用基因轉移(gene transfer)策略製備腫瘤疫苗

目前，透過對免疫反應之分子機制的認知，以及基因轉移(gene transfer)策略之應用，得以強化腫瘤抗原專一性之免疫能力，並將其應用於腫瘤之治療上。目前，有幾個基因轉移的策略可應用製備腫瘤疫苗，以活化免疫系統，其一、轉殖可刺激免疫反應之分子(immunostimulatory molecules)至自體(autologous)或異體(allogeneic)來源之腫瘤細胞或正常細胞(eg fibroblast)，令這些細胞表現並分泌導入的免疫調控分子，或將這些具有免疫調控能力之分子轉殖到 DC，以提昇免疫系統辨識腫瘤細胞的能力。

### 腫瘤疫苗(tumor vaccines)

1890 年時 William Coley 的實驗，利用細菌體的成份活化免疫系統，發現有助於腫瘤的清除。繼之，Lindenmann 及 Klein 更證明了利用被病毒感染後之

腫瘤細胞來進行免疫，由於細胞上表現了腫瘤抗原，因此，所誘導的免疫反應有助於腫瘤細胞之清除，即便這些細胞並未被病毒感染過，此一研究證明了免疫系統中的 T 細胞及 DC 可以辨識病毒抗原及腫瘤抗原形成的複合體，以此活化對抗病毒及腫瘤的免疫反應，不僅有利於清除被病毒感染過之腫瘤細胞，亦可清除其他未被病毒感染過之腫瘤細胞<sup>9</sup>。研究者們認為，給予腫瘤細胞標定上引發危險訊號的旗幟(danger flag)，即可誘發免疫反應，透過細胞素之產生達到 T 細胞及 DC 之活化。這些研究更啟發了腫瘤疫苗應用的概念，將表現細胞素的基因，例如，IL-2<sup>10</sup>、IL-4<sup>11</sup>、IL-12<sup>12</sup>、GM-CSF<sup>13</sup> 或 IFN-g<sup>14</sup>，透過基因轉殖的方式，令其表現於腫瘤細胞中，因此，這些腫瘤細胞便能分泌細胞素，因而活化對抗腫瘤的免疫反應。表一中所列出之細胞素及其相關應用策略，已成功的在歐洲及美國進行第一期到第三期基因治療(gene therapy)之臨床測試。以 non-small cell lung cancer 在自體性腫瘤疫苗(autologous vaccine therapy)之治療試驗為例，此一試驗利用 GVAX 進行研究。GVAX 之腫瘤疫苗是由 GM-CSF 轉殖自體(autologous)之腫瘤細胞製備而成，在第一期至第二期之臨床試驗結果中觀察到，33 個受試者中，有 3 個受試者之腫瘤完全清除，另外 7 個受試者之腫瘤得到穩定控制長達 7 個月<sup>15</sup>。在第二期 GVAX 相關之臨床試驗以 advanced stage 之受試者為主，比較 GVAX 單獨使用或合併 cyclophosphamide 對腫瘤生長之控制，單獨使用 GVAX 之試驗中，53 個受試者當中有 14 個受試者之腫瘤得到控制，另外 1 個受試者之腫瘤得到穩定控制長達 2 年。合併 cyclophosphamide 之試驗中，平均存活增加 5.4 個月至 9.5 個月<sup>16</sup>。除了肺癌之外，GVAX 之腫瘤疫苗臨床試驗亦應用於前列腺癌之治療，將異體性(allogeneic)GVAX 腫瘤疫苗用於惡性前列腺癌之病人治療，結果中發現可有助於控制腫瘤生長達數個月。一些腫瘤疫苗之作用機制則有別於 GVAX，例如，TRICOM，將腫瘤抗原載入改造後之病毒中，藉以刺激免疫系統，達到清除腫瘤細胞之效果<sup>17</sup>。MDA-7(IL-24)則利用導入刺激免疫基因(immunostimulatory genes)進入腫瘤細胞，臨床試驗之結果發現，該腫瘤疫苗有助於控制惡性黑色素細胞瘤之生長，28 個受試者當中，有 22 個受試者呈現系統性免疫反應(systemic immune)活化的現象，其腫瘤生



表一 免疫治療之臨床試驗

Cancer	Stimulating genes	ClinicalTrials.gov <sup>47</sup> identifier #	Description	Phase
Prostate	Murine $\alpha(1,3)$ -galactosyltransferase	NCT00105053	Mouse protein-sugars are expressed on allogeneic prostate cells to induce a hyperacute rejection response	II
Pancreatic	CEA and MUC-1	NCT00088660	Replication incompetent vaccinia and fowlpox viruses engineered to produce CEA and MUC-1 given subcutaneously to produce an immune response to pancreatic cancer	III
Prostate	GM-CSF	NCT00122005	Allogeneic prostate cells expressing the GM-CSF gene are used to induce immune response following chemotherapy and peripheral blood mononuclear cells infusion	I/II
Lymphoma	GM-CSF and CD40L	NCT00101101	Autologous tumor cells are combined with allogeneic cells that express GM-CSF and CD40L and incorporated into a vaccine with low doses of IL-2	II
Melanoma	IL-2	NCT00059163	Autologous tumor cells engineered to express IL-2 are incorporated into a vaccine.	II
Kidney	CD-80	NCT00040170	A modified replication incompetent adenovirus containing the tumor antigen CD-80 is injected subcutaneously along with the cytokine IL-2 to produce an immune response to the prostate cancer	II

CD-80, cytokine co-stimulatory molecule; CEA, carcinoembryonic antigen; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor; IL-2, interleukin-2; MUC-1, mucin-1

From *Clinical Medicine and Research* 2006

長並得到穩定的控制，另外 2 個受試者之腫瘤則完全清除<sup>18</sup>。此外，腫瘤疫苗 PANVAC-VF5 於已完成之第三期臨床試驗結果中，亦顯示此腫瘤疫苗有助於胰臟癌之治療<sup>19</sup>。

### 腫瘤疫苗之未來發展方向

由上述的臨床試驗的結果中發現，對於一些癌症而言，腫瘤疫苗確實能夠有效的抑制腫瘤生長，並且，這些結果也較早期的試驗結果來得有效許多。但是，欲令腫瘤疫苗的應用更加廣泛，有幾個方向值得參考。第一、製備消費型的疫苗(custom vaccines)以適合大多數人使用，目前的臨床試驗的結果中發現，得以有效控制腫瘤生長之腫瘤疫苗，皆來自病人自體 (autologous) 之腫瘤細胞，屬於個人化的疫苗 (personalized vaccine)，但是這一類型的疫苗並不能有效的適用於其他個體，自 GVAX 之腫瘤疫苗臨床試驗結果中發現，當腫瘤細胞為異體 (allogeneic) 來源，其控制腫瘤生長的能力，則無法達到由自體腫瘤細胞所製備之腫瘤疫苗所誘發的治療效果<sup>20</sup>，因此，利用異體來源之腫瘤細胞製備腫瘤疫苗，並令其能夠誘發有效的治療效果，為目前腫瘤疫苗之發展上需要突破之方向之一。第二、製備複合型腫瘤疫苗，以 GM.

CD40L 為例，透過不同功能性基因以及自體性及異體性腫瘤細胞之組合，為製備腫瘤疫苗之策略，此一複合型腫瘤疫苗目前正進入第二期臨床試驗，以評估該疫苗是否有助於控制惡性黑色素細胞瘤之生長。第三、透過合併療法 (combined therapy) 以提升抑制腫瘤生長之能力，以胰臟癌之臨床試驗為例，將異體性腫瘤細胞來源之 GVAX 腫瘤疫苗與外科手術治療合併使用，原本患者之兩年存活率低於 50%，但是在合併治療中，有 76% 受試者其存活率達到兩年，因此發現，現有之治療策略與腫瘤疫苗之合併治療有助於提升第二期胰臟癌患者之存活率<sup>21</sup>。

### 參考文獻

- Larin SS, Georgiev GP and Kiselev SL. *Gene Therapy* S18-S25, 2004
- Shankaran V., Ikeda H, Bruce AT, et al. *Nature* 410 : 1107-11, 2001
- Van Der Bruggen P et al. *Immunol Rev* 188 : 51-64, 2002
- Scanlan MJ et al. *Immunol Rev* 188 : 22-32, 2002
- Aderem A, Ulevitch R. *Nature* 406 : 782-7, 2000

6. Schnare M et al. *Nat Immunol* 2 : 947-50, 2001
7. Pardoll DM. *Nat Med* 4 : 525-31, 1998
8. Khong HT, Restifo NP. *Nat Immunol* 3 : 999-1005, 2002
9. Lindenmann J, Klein PA. *J. Exp. Med* 126 : 93-108, 1967
10. Fearon ER et al. *Cell* 60 : 397-403, 1990
11. Golubek PT et al. *Science* 254 : 713-6, 1991
12. Tahara H et al. *J. Immunol* 154 : 6466-74, 1995
13. Dranoff G et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90 : 3539-43, 1993
14. Restifo NP et al. *J. Exp. Med* 175 : 1423-31, 1992
15. Nemunaitis J. *J. Control Release* 91 : 225-31, 2003
16. Nemunaitis J et al. *Mol Ther* 13 : S243, 2006
17. Garnett CT et al. *Curr. Pharm. Des* 12 : 351-61, 2006
18. Cunningham CC et al. *Mol Ther* 11 : 149-59, 2005
19. Petruccio CA and Kaufman HL. *Expert Rev. Vaccines* 5 : 9-19, 2006
20. Nemunaitis J et al. *Cancer Gene Ther* 13 : 555-62, 2006
21. Laheru D et al. *Proceedings of AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics* 11 : 14-8, 2005
22. Edwards BK et al. *J. Natl. Cancer Inst* 97 : 1407-27, 2005

## 疫苗佐劑簡介

### 楊曜旭 醫師

台大醫院 小兒過敏免疫風溼科

自 1794 年金納(Edward Jenner)醫師以接種牛痘(cow pox)來預防天花(small pox)的產生至今，人類疫苗的發展已超過兩世紀。傳統的疫苗接種無論是活性減毒疫苗(live attenuated vaccine)或是非活性疫苗(killed vaccine)都是將整隻病原菌(whole cell)直接施打到人體上。這一類的疫苗好處是製造上較為簡單，且大多數可以誘發出不錯的免疫保護力，但是也有其缺點，譬如一些減毒疫苗毒性的問題，至今還是無法完全解決，導致特別是免疫力缺損的病人，施打活性疫苗後仍有被感染的危險。另外，利用福馬林或是加熱等一些方法將病原菌殺死，有時也會遇到疫苗抗原性消失的問題。因應之道，若能利用分生技術將病原菌中的抗原決定部位(antigen determinants)純化出來而捨棄其他菌體結構，理論上應可解決上述毒性及抗原性消失的問題。因此而有了合成疫苗的產生，此類新疫苗包括重組蛋白(recombinant proteins)

及合成的 peptides。然而，重組蛋白及合成的 peptides 都面臨到致敏能力(immunogenicity)低落的問題，同時，因其是外因性抗原，所以也無法誘發一個好的細胞毒殺性 T 細胞的反應。反應在實際醫療上，安全是無虞了，但是卻無法誘導好的免疫保護。要進一步解決這個問題，首先須了解疫苗與人體免疫系統之間的互動，接著找出可促進疫苗抗原免疫力的物質，而這類物質即統稱為免疫佐劑(immunological adjuvants)或是疫苗佐劑。

好的疫苗之所以具有優良的保護效果，主要的原因是可以成功的誘發專一性的免疫，而成功的專一性免疫(adaptive immunity)，是需要非特異性免疫(innate immunity)的輔佐。回顧傳統的疫苗，接種整隻病原菌大多可以誘發出令人滿意的免疫保護力。以細菌疫苗為例，除了抗原成份之外，其他的菌體結構組成也一併進入人體，其中如細胞壁中的脂多醣

(lipopolysaccharide ; LPS)即可藉由與吞噬細胞或樹突細胞等抗原呈現細胞上的 Toll-like 受體(Toll-like receptor)結合，進而促進非特異性免疫系統的活化。目前將這類源自病原菌，且可活化非特異性免疫的分子泛稱為 pathogen associated molecular patterns (PAMP's)，而其受體則稱為 pattern recognition receptors(PPR)，其中包括多種 Toll-like 受體。新研發的合成疫苗其最大的問題即是缺少了 PAMP，因而導致整體的致敏能力低落。而佐劑的加入正是要彌補這一方面的缺陷。

佐劑這個名詞最早於1924年由Roman所提出，他為佐劑下了以下的定義：凡是與抗原加在一起，而能夠引發比抗原單獨存在情況下更強而有力的免疫反應之物質，即為「佐劑」。因此，佐劑應至少具備下列一或多種功能：(1)可增強抗原的致敏力。(2)加速並且延長免疫反應的進行。(3)具有調控抗體結合力與專一性的能力。(4)可誘發細胞性免疫。(5)誘發並促進黏膜免疫反應(mucosal immunity)。(6)能夠幫忙免疫力低落或不全的宿主產生有效的免疫保護。(7)降低疫苗抗原的劑量以節省成本。(8)在多合一疫苗(combination vaccines)中，幫忙克服多種抗原彼此的競爭。但是，疫苗佐劑終究是要應用於人體身上，因此除了上述的要件外，安全性的考量其實左右了佐劑能否被成功的開發。事實上，在佐劑的研發史上，曾有相當多具有增強免疫潛力的物質最後因安全的問題而無法用於臨床上。最主要的原因是這些物質引起太過強烈的全身性免疫反應，甚至於誘導出自體免疫(autoimmunity)而破壞宿主自身的組織及器官。

根據目前已用於臨床上或是研發中佐劑的作用機轉，可粗略的將之分為以下幾大類：(1)顆粒性佐劑

(particulate adjuvants)或稱為抗原載體佐劑(antigen delivery systems)，其中包括微小顆粒(microparticles)、乳化劑(emulsions)、脂微粒(liposomes)、及病毒微粒(virosomes, virus-like particle)等。從字面上不難理解此類佐劑可幫助抗原的運送；將抗原送至淋巴組織以便進行後續的免疫反應。另外，亦可促進抗原呈現細胞如樹突細胞吞噬抗原的能力。(2)免疫刺激性佐劑(immunostimulatory adjuvants)，如鋁鹽(aluminium)、細胞激素(如 IL-2, IL-12 及 GM-CSF)、先前所述的 PAMP's、細菌的 DNA 片段、及皂素(saponins)等。這些佐劑具有增強免疫反應進行的能力，特別是誘發非特異性免疫的反應。(3)混合型佐劑，結合一種成份以上的佐劑，譬如混合脂微粒與皂素之佐劑(structured complex of saponins and lipid, ISCOMS)則同時具有促進抗原吸收及加強免疫反應的效果。

在未來的醫學發展上，疫苗絕對是扮演著一個舉足輕重的角色，不儘可以預防疾病的產生，亦可透過治療性疫苗(therapeutic vaccine)達到治療疾病的目的。因此，除了針對各式各樣的感染疾病(病原菌)而研發出來的疫苗外，各種腫瘤疫苗，甚至於過敏疫苗也都正如火如荼的發展中。為了安全上的考量，以分子生物技術來純化及製造疫苗抗原(如重組蛋白、合成 peptide、或是 DNA 疫苗)是目前及未來的趨勢，而為了提高這些合成疫苗引發免疫的能力，佐劑的使用是必要的。不同的佐劑其提升免疫反應的作用機轉亦不相同，將佐劑的特性及作用機轉研究透徹，才知道什麼樣的疫苗須要配合那一種佐劑，也才能將佐劑的效果發揮到最大。

## 甲褶鏡(Nailfold capillaroscopy)的應用

陳木榮 醫師

林口長庚兒童醫院 兒童過敏氣喘風濕科

隨著流行的風潮，許多追求時髦的年輕人喜歡把自己的指甲裝飾得五彩繽紛；街頭林立的招牌，寫著

「水晶指甲」、「3D浮雕」、「指甲彩繪」，讓每個人的纖纖十指，經由各種精雕細琢而閃耀動人。

小小的一片指甲，除了賞心悅目的美化功能之外，其實還可以由指甲看出健康。在中醫方面認為，觀察指甲的形狀、大小、顏色，能夠反映健康基本狀況。而在西醫方面，早在 200 多年以前，就有一位義大利醫師，利用放大鏡觀察，發現到眼睛結膜的發炎 (conjunctival inflammation) 與微血管糾結狀的彎彎曲曲 (inextricable knot of capillary loops) 有相關性。而在 100 年前，學者們發現同樣的觀察方式，也可以應用在指甲底部與皮膚交界處的微血管 (periungual skin capillaries)。並且以此方式，用來觀察硬皮症 (systemic sclerosis) 病人指頭遇冷而出現的蒼白、變紫、發紅，也就是所謂的雷諾氏現象 (Raynaud's phenomenon)。

隨著科技的進步，現今的醫師觀察這些微血管的工具，已經由放大鏡進展為倍率更高的微血管顯微鏡 (capillaroscopy)，而且因為特別用在觀察指甲周圍的微血管，所以稱為甲褶鏡 (nailfold capillaroscopy)。

正常人指甲底部與皮膚交界處的微血管，使用甲褶鏡觀察，形狀就像髮夾一樣的規則平行排列，在小小的 1 公釐 (mm) 長度中，會存在著 6-8 條微血管，每條的長度為 200-500 微米 (micron)，而且不會彎彎曲曲，更不會有血管擴張或是出血點。

然而，在一些病人的甲褶鏡觀察，就與正常人大不同了。這其中比較常被提到的包括了硬皮症、皮肌炎 (dermatomyositis)、未分化結締組織病 (undifferentiated connective tissue disease)、全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus) 等。

使用甲褶鏡觀察這些病人指甲周圍的微血管，有可能完全正常，也有可能出現嚴重程度不等的異常，其中包括微血管密度減少，每 1 公釐少於 6 條微血管；微血管長度增加；形狀也不再像髮夾一樣，而是扭曲變形 (tortuous)、擴張 (enlarged)、曲折 (meandering) 或分支 (branched)；排列方式則以雜亂無章的分布取代原本的規則平行排列。甚至於在過去的研究中指

出，甲褶鏡下觀察到的擴張血管，在硬皮症的病人高達 100% 會發現，在皮肌炎的病人有 86%，而在未分化結締組織病的甲褶鏡觀察，則有 56% 會發現血管擴張。

再由協助疾病診斷來說，當一個病人出現雷諾氏現象造成手指變色時，甲褶鏡是一個不錯的鑑別診斷工具。如果在甲褶鏡的觀察下沒有看到任何微血管大小、形狀排列異常，通常病人的手指變色是無關任何疾病的原發性雷諾氏現象；但是如果在甲褶鏡下看到了前段文章中所提到的微血管異常大小形狀排列或是微出血點，就要非常小心，因為病人的手指變色可能是因為其他疾病所引起的次發性雷諾氏現象，醫師們必須要進一步地追查病因。

指甲是個小小的方寸之地，卻是每個愛美的人花心思的地方。對於醫師來說，使用甲褶鏡來觀察微血管，在臨床使用上不具侵入性，簡單且不貴，值得我們在照顧病人時，多注意一下這個充滿微血管的小區域。

## References

1. Cutolo, M., C. Pizzorni, and A. Sulli, *Capillaroscopy*. Best Pract Res Clin Rheumatol 19 : 437-52, 2005
2. Ingegnoli, F., et al., *Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls*. Clin Exp Rheumatol 23 : 905-11, 2005.
3. Riccieri, V., et al., *Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile*. Lupus 14 : 521-5, 2005
4. Dolezalova, P., et al., *Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study*. Ann Rheum Dis 62 : 444-9, 2003





# Nasonex™

(mometasone furoate aqueous nasal spray)

## 內舒拿

水溶性鼻用噴液劑

Powerful Congestion Relief

- 能強效及持續緩解困擾患者的鼻塞症狀<sup>1</sup>
- 對不易控制的鼻息肉症狀，也能提供強效緩解<sup>2</sup>
- 還能有效降低發炎反應，讓鼻黏膜回復正常<sup>3</sup>
- 同時患者不需擔心有全身性作用<sup>4</sup>



References:

1. Allergy Asthma Proc. 1999;20:167-172
2. Acta Otolaryngol. In press. 2005
3. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;118:648-654
4. J Allergy Clin Immunol 1999;104:S144-9





## Symbicort

### 維持和緩解雙效療法

除了能提供和Salbutamol一樣快速有效的緩解之外<sup>1</sup>，同時：

1. 和 fixed-dose combination+SABA 相比，更有效地降低氣喘的惡化<sup>2</sup>
2. 和 Seretide+SABA 相比，更有效減少緩解藥物的使用<sup>3</sup>
3. 改善每日的氣喘控制<sup>4</sup>
4. 和 fixed-dose combination+SABA 相比，更有效減少因氣喘而導致的住院和急診<sup>2</sup>

#### References:

1. Balanag et al, Pulm Pharm Ther. 2006; 19: 139-147
2. Kuna P et al, Int J Clin Prac. 2007; 61: 725-736
3. Vogelmeier C et al, Eur Respir J. 2005; 26: 819-828
4. Rabe KF et al, Lancet. 2006; 368: 744-753

吸必擴®都保®定量粉狀吸入劑 160/4.5 mcg/dose (吸入用粉末劑)  
Symbicort®Turbuhaler® 160/4.5 mcg/dose (Budesonide/formoterol)  
衛署藥輸字第023265號 使用前請詳閱藥品仿單

**AstraZeneca**  
life inspiring ideas

台北市敦化南路二段207號21樓  
TEL: 02 2378 2390 FAX: 02 2377 0914  
<http://www.astrazeneca.com.tw>  
AZT-SYMB-07067 (Sep 27th, 2007)

**Symbicort**  
budesonide/formoterol



# 食物過敏

張菊芬 醫師<sup>1</sup> 鄭穆良 醫師<sup>2</sup> 黃文雄 醫師<sup>3</sup> 王理剛 醫師<sup>4</sup>

基督教門諾會醫院 <sup>1</sup>檢驗科 <sup>2</sup>內科 <sup>3</sup>小兒科 <sup>4</sup>家醫科

一般食物過敏常常被過度地診斷過，不過大約 5-8% 的孩童會對食物有反應，而成人卻只有 1.5-2% 有食物過敏<sup>(1,7,11)</sup>；但大部份的食物過敏是發生在一歲左右的嬰兒居多；若孩子有下列有三個特徵的話，可以考慮是對食物有過敏的。

1. 吃特定的食物，過敏症狀在 30 分鐘至 2 小時內產生的話，是值得懷疑的，最常見的反應是嘴唇腫脹起來，胃腸腹瀉，或皮膚引起風疹；但食物過敏很少引起呼吸困難、吞嚥困難、血壓下降之休克性的反應。
2. 若孩童有皮膚濕疹、氣喘、或過敏性鼻炎的話，食物過敏的可能性也相對較高的機率。
3. 食物過敏有家族遺傳的傾向，因此父母或兄弟姊妹有食物過敏的話，孩童得食物過敏機會也較高。

## 原因及過程

過敏體質的孩子常會有遺傳傾向，在腸胃道上對某些食物分解能耐不足，而產生食物抗體(food-specific IgE antibody)，而當這些存在體內的抗體與過敏性食物接觸時，會引起肥大細胞(mast cell)，嗜鹼性細胞(basophile)釋放一些化學物質，如組織胺、前列腺素(prostaglandins)、及白三稀素(leukotrienes)，使皮膚血管擴充而引起風疹，使腸胃平滑肌抽搐而引起嘔吐、瀉肚子，使支氣管平滑肌收縮，而致氣喘<sup>(7)</sup> (Figure)；假如父母親一方有過敏的話，40% 的孩子會有過敏，假如雙方父母親有過敏的話，則 75% 孩子會有過敏，有時，孩子的食物過敏，常與父母一致。

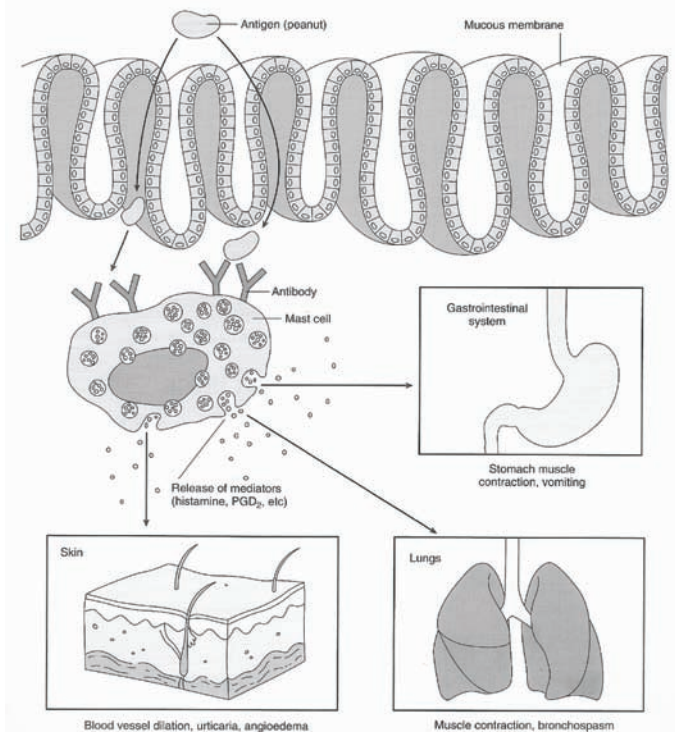
食物過敏現象一般 50% 在二歲時會消失的，在三歲前 90% 患者的食物過敏會不疾而終，其中牛奶過敏比其他食物過敏早些消失，而 3-4% 嬰孩牛奶過敏者，只有 1% 有終生對牛奶過敏。而對花生、核果、魚、及帶殼的海產(蝦子、螃蟹及龍蝦等)常會很久，甚至會持

續終生。

## 臨床症狀

過敏症狀常見的有嘴唇、舌頭及口腔腫脹，嘔吐或瀉肚，風疹，皮膚發紅及癢，尤其在發疹之處，特別癢；而較少見的症狀有喉嚨痛或清喉嚨，若伴有過敏性鼻炎時，常有鼻塞、流鼻水及打哈啾；上述症狀常在進食過敏性食物時發生的。有人上泰國餐廳後，引起蕁麻疹，很可能對食物中的芝麻(sesame seed) 有過敏反應<sup>(5)</sup>。約有 1/3 至 1/2 患異位性皮膚炎的嬰孩，

Figure: Immunologic events of clinically recognizable symptoms of food hypersensitivity (錄自 Atlas of Allergies and Clinical Immunology p. 214, 2006)



與食物過敏有關聯；在 Dr. Eigenman 的報告裡，IgE 居間過敏異位性皮膚炎是與下述任何這六種食物有相關聯，那即是奶、蛋、麥類、豆類、花生或魚<sup>(9)</sup>。

至於好動兒(attention deficit)或行為異常(behavioral disorder)是否與食物過敏有關呢？雖然有許多學說眾說紛紛，認為食物可能引發好動兒、注意力不集中的現象，然而目前尚未有科學的證據。

### 常見食物過敏是什麼？

最常見過敏性的食物是花生，尤其在嬰兒期主要是由奶製品及蛋引發過敏反應；一般 75% 的食物過敏是由花生(花生醬)、蛋類、及牛奶製品引起的，而 15% 食物過敏是由魚、帶殼的海產、及核果所引發的；若加上豆類及麥類的話，則佔 80-90% 的機會，其他食物亦可引起過敏，這包括魚及雞肉；至於巧克力、草莓、玉蜀黍、及蕃茄也會引起過敏，但常常被高估了，因引起的症狀不明顯。

到底主要食物過敏原是屬於何種成分呢？主要是蛋白質，大部份是耐熱的醣蛋白(heat-stable glycoprotein)：例如蝦子主要過敏原是肌肉上的蛋白質，稱為 tropomyosin，而牛奶則是乳球蛋白( $\beta$ -lactoglobulin)；而魚類是 parvalbumin，這種蛋白質是控制鈣充實期(calcium influx)，而這些過敏蛋白，僅存在魚類及兩棲動物身上而已，並且是耐熱性(heat-resistant)，所以在高溫烹調還會引起過敏反應<sup>(11)</sup>；而蛋白及蛋黃均是過敏原，但蛋白較具過敏性；至於花生、豆類及堅果(tree nuts)之過敏原分別為白蛋白(albumin)、碗豆球蛋白(vicilins)及豆類蛋白質(legumins)。

但有一些食物生吃時會有過敏反應，但一經煮熟後，吃了卻沒有反應，這與蛋白質有關，因這種蛋白質是不耐熱(heat labile)，溫度使此蛋白質改變，而不具過敏性；譬如芹菜(celery)在新鮮時服用會有反應，然而在煮熟後的湯中不會有反應<sup>(5)</sup>。

萬一小嬰孩對蛋過敏的話，可打與蛋白製劑有關的 MMR(麻疹、德國麻疹及腮腺炎)疫苗嗎？其實絕大部份的疫苗幾乎沒有蛋白存在，MMR 也不例外，甚至分段注射亦沒有反應，因此是相當安全的。有些大人過去對蛋過敏，但經過一段時間後，檢查時卻不能測出蛋白 Ig E 的存在，一般人若平常吃少量蛋製品而沒

有反應的話，流感疫苗(Flu vaccine)注射應該也沒有問題的<sup>(5)</sup>。

在嬰兒期，幾乎所有症狀，都被牽連到與牛奶過敏有關，事實上沒有想像中那麼多，約有 3-4% 嬰孩對牛奶有過敏<sup>(1,4)</sup>，在臨床上對牛奶的反應，可分為：

- 1) 牛奶蛋白過敏(milk protein allergy)，大部份是有不同嚴重程度的瀉腹，胃腸膜上絨毛(villi)是扁平的，可能造成蛋白質流失腸道病變(protein-losing enteropathy)原發性牛奶蛋白不耐症(primary milk protein intolerance)的病人，大便帶有血，大鏡下腸黏膜是紅腫碎弱的，表面腸黏膜及下面的腸腺體有嗜酸性白血球(Eosinophile infiltration)。
- 2) 對乳糖不耐性(lactose intolerance)，喝了含乳糖的牛奶而產生過敏的症狀。在美國約有 25% 人口有乳糖不耐性，美國印地安人、黑人、菲律賓人、及越南人患此症相當多，全世界約有 15-75% 人口亦患此症。<sup>(1)</sup>
- 3) 對牛奶消化(milk ingestion)引發的副作用。

### 如何診斷食物過敏呢？

1. 記錄最近進食後引發的症狀，如果您的孩子吃了某種食物，有呈現症狀，就要高度懷疑對那特定食物有過敏，假如不很確定的話，任何時間孩子有症狀時把最後他吃的食物記載下來，這樣連續二星期的記載後，評估他的症狀，是否連續吃某種食物會有激發過敏症狀呢？這有時候是很難有答案的，但症狀的嚴重性是跟他進食量多寡有關聯的；有時食物過敏症狀在花粉過敏季節時，會再發作的。
2. 在二星期內，把懷疑的食物除掉(dietary elimination)，一般症狀在二天後，症狀會減輕，在一星期後，症狀甚至會消失的。
3. 再次挑戰(oral re-challenge)懷疑的食物，用小量懷疑的食物，再次給孩子，若症狀在十分鐘至二小時內發生的話，就是明顯的食物過敏證據了；但如果對懷疑的食物，曾產生很嚴重的過敏症狀(如休克)，千萬不要再挑戰，最好請教醫師，或在醫師的監督下來進行。假如吃了 10 公克的脫水乾燥的食物(dry food)或 60 公克的含水包裝的食物(wet food)，而沒有反應的話，幾乎可以說，您對那食物是沒有過敏<sup>(5)</sup>。但如果血清檢驗證實某種食物過敏的話，就不



必進行食物再挑戰來證實了。

4. 實驗室的檢驗：可分二大類

1) IgE 居間的過敏(IgE-mediated disorder)：可以用皮膚測試(prick tests) 來証實，若皮膚測試是陽性的話，但沒有臨床症狀，也難證實過敏，因有病人皮膚測試或 Radioallergosorbent Test (RAST)呈陽性，但吃了懷疑過敏的食物卻沒有反應<sup>(4)</sup>，這不表示病人對食物過敏，而表示對那種食物敏感(sensitized)，因此必須皮膚測試及臨床上均有反應，才能證實；假若皮膚測試呈陰性的話，95% 以上的機會對那食物沒有過敏；另一種方法是特殊IgE檢查，如 RAST 或 ImmunoCap 法來測試，這是目前最準確的檢查<sup>(6)</sup>。

2) 非 IgE 居間的過敏、或食物不耐(Non-IgE-mediated food allergy or intolerance)：例如服食 scombroid fish 時，由於組織胺(histamine)的釋出產生症狀，吃了過期的乳酪而釋出 tyramine 而產生症狀；如果懷疑有 Celiac disease 時，可檢查抗醇溶蛋白抗體(antigliadin antibody)來證實，懷疑有乳糖不耐症或缺乏症時(lactose intolerance or deficiency)，可由 breathing hydrogen test 來證實，若還有懷疑時，可作內視鏡及切片的檢查來證實。(1,5,7)

我們檢驗室對有過敏體質的嬰孩、幼童、孩童及大人作了食物的檢驗，藉由 ImmunoCap 法來檢測，在三年中有 685 人的檢驗中(附件一)，結果發現過敏的次序，分別為牛奶、蛋白、蝦、蟹、麥類、花生、及豆類為主；而在一歲以下的嬰兒過敏，牛奶是最大的元兇，而由一歲至四歲盤昇到高峰，然後逐漸遞減；蛋白的過敏也是如此，有趣的，蛋黃的過敏遠低於蛋白；蝦的過敏是隨著年齡的增加，及食物的攝取，而在四歲以後漸形嚴重起來，螃蟹的過敏與蝦是相當一致的，但機率低於蝦過敏，若不停止進食的話，這二種海產的過敏指數，會愈來愈嚴重的。

治療

1. 避免過敏性食物

假如嬰兒是餵母乳的話，母親最好不要攝取過敏性的食物，因這些食物會經由奶水而進入嬰兒而激發過敏症狀的。

2. 考慮避免其他相關食物

有時孩子對二、三種食物同時過敏，若屬同類型的食物，也會引發症狀，最常見的是，孩子對豕草花粉(ragweed pollen)過敏的話，他會對西瓜、甜瓜(cantaloupe)、哈密瓜(muskmelon)、香瓜(honeydew melon)、或葫蘆族類有相互交叉反應

附件一

年紀	案例	牛奶	蛋白	蝦米	螃蟹	麥類	花生	豆類	蛋黃	菇類	魚	橘	芒果
0-1歲	24	16.60%	4.20%				4.20%						
1-2歲	101	39.60%	29.60%										
2-3歲	67	40.00%	31.30%	7.40%	3.00%	8.90%	10.40%	6.00%	3.00%			2.90%	1.40%
3-4歲	51	31.30%	35.90%	3.90%	1.90%	3.90%		1.90%	2.00%		1.90%		
4-5歲	42	21.40%	26.00%	14.20%	7.10%	9.50%			2.30%		2.50%		
5-6歲	38	23.60%	26.30%	15.70%	7.80%		5.20%			2.60%			
6-7歲	26	15.30%	19.20%	19.20%		7.60%							
7-8歲	26	7.60%	23.00%	26.90%	7.00%	7.60%				3.80%			
8-9歲	21	14.20%	4.70%	28.50%	9.50%		4.20%		9.50%	9.50%			
9-10歲	18	16.60%	5.50%	16.60%						5.50%	5.50%		
>10歲	271	3.30%	3.00%	17.70%	10.00%	7.70%	3.30%	2.60%	0.70%	2.40%	0.70%	0.70%	1.10%
Total	685	128/685	111/685	100/685	39/685	36/685	28/685	17/685	14/685	13/685	6/685	4/685	1/685
%		18.69%	16.20%	14.60%	5.69%	5.26%	4.09%	2.48%	2.04%	1.90%	0.88%	0.72	0.15%
排名次		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

(cross reaction)。偶而對花生過敏的孩子會對大豆、碗豆也有相互交叉反應；然而，在成人較常見的堅果類(almond, Brazil nuts, cashews, pecan, pistachios & walnut)過敏，在小孩卻很少見，而且這些過敏，對花生也無相互交叉反應<sup>(5,7)</sup>。

3. 避免長時間服食同一樣食物，雖一般不會引發營養不均的問題，但若長期避免牛奶話，則難免會引起維他命 D 及鈣質缺乏，因此建議要補充缺乏的維他命及礦物質。
4. 再次挑戰(re-challenge)懷疑的食物，一般食物過敏大多是暫時性的，在三歲以下的孩子，可每六個月試試看，食物過敏是否消失了；但過去對食物有很嚴重的反應的話，千萬不要再試，恐怕引起更嚴重反應，若一定要試的話，最好由過敏醫師來作診斷。
5. 假若只有風疹或皮膚發癢的話，則可以用抗組織胺來治療。

### 如何預防孩子高危險群過敏的困擾

假若父母或兄姊有氣喘、濕疹、嚴重的過敏性鼻炎、或食物過敏的話，則孩子是屬於高危險群，父母親兩者有皆過敏的話，孩子過敏的機遇率是相當高，因此在一歲以前，最好餵以母乳，母親最好避免牛奶製品、花生及蛋類；假如母親無法給嬰兒母乳的話，可給嬰兒水解蛋白質(protein hydrolysate)<sup>(8)</sup>；而水解蛋白質有二種基底(base)即乳漿(whey)或酪蛋白(casein)，但仍有極少數嬰兒對其中極微量的牛奶成份有過敏反應，這時可使用基本配方奶(elemental formula)，如由 Scientific Hospital Supplies 出產的 Neocate，或 Ross Laboratory 之產品 EleCare，兩者對牛奶及水解乳漿或酪蛋白有反應的嬰兒有幫助<sup>(9,10)</sup>。

過敏傾向的嬰兒，最好在六個月後才給嬰兒食品，在一歲內盡量避免牛奶製品、蛋類、豆類、魚、小麥及柑橘，在二三歲以前避免花生、海產及堅核類，這對於減低食物過敏及異位性皮膚炎，是大有助益的，假如幼兒時對牛奶、蛋、麥類、豆類有過敏性休克(anaphylaxis)，大部份在幾年後過敏反應會消失的，若在 12-24 個月對花生只有輕微微皮膚過敏，經過幾年後，也會消失的；至於對堅核類、魚、及海產過

敏，不論發生在什麼年紀，一般都可能持續很多年，甚至持續終身；一般在三歲後才對食物產生過敏的話，幾年內過敏現象消失的可能性不大<sup>(7)</sup>。

### Reference

1. Pollen R.A, et al. Food Allergies. Pediatric Secret. 4<sup>th</sup> edition, by Hanley & Belfus, Inc/ Medical Publisher /Philadelphia 221-222, 2005
2. Naguwa S M, Gershwin M E. Food Allergy and Intolerance. Allergy & Immunology Secrets. By Hanley & Belfus, Inc/ Medical Publisher /Philadelphia 159-174, 2001
3. Sampson HA, Leung DY. Adverse Reaction to Food. Nelson Textbook of Pediatrics 17<sup>th</sup> edition, by W.B. Saunders, Philadelphia 789-792, 2004
4. Schmitt BD. Food Allergies. Instructions for Pediatric Patients. 2<sup>nd</sup> edition by WB Saunders Company 38-39, 1999
5. Naguwa SM, Gershwin MR. Food Allergies. Allergy & Immunology Secrets by Hanley & Belfus INC/ Medical Publisher/ Philadelphia 159-174, 2001
6. Saphn J. Management of Selected Allergy Cases. Current Advances in Pediatrics of American Academy of Pediatrics, California Chapter 4 357-378, 2006
7. Scurlock AM, Burks AW: Food Hypersensitivity. Atlas of Allergies and Clinical Immunology 3<sup>rd</sup> edition by Mosby/Elsevier/Philadelphia 213-224 2006
8. Fiochi A, Martelli A. Dietary Management of Food Allergy. Pediatric Annals 35 : 755-71, 2006
9. Eigenmann PA, Sichrr SH, Borkowski TA et al. Prevalence of IgE-mediated Food Allergy Among Children with Atopic Dermatitis. Pediatrics 101 (3) : E8, 1998
10. Klemola TV, Vanto T, Juntune BK et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolysed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatrics 140(2) : 219-224, 2002
11. 林世朋, 吳子聰. 台灣常見食物過敏原普查報告. 台灣兒童過敏氣喘及免疫學會學會通訊 Vol.8 No.2 : 12-14, 2007

## 食物過敏原檢測的現況與限制

陳力振 醫師

林口長庚兒童醫院 兒童過敏氣喘風濕科

在西方國家食物過敏盛行率在小孩約 6%--8%，而在大人為 2%--3%，異位性皮膚炎患者甚至高達 1/3 會有食物過敏可能性。在亞洲地區，依據 Dr. Lee BW 及 Dr. Lee SI 分別針對新加坡和韓國 5 到 12 歲孩童調查，食物過敏比率約各為 4-5% 及 10.9%。日常生活較常見的食物過敏原分別為牛奶、雞蛋、花生、魚、豆類等，但由於全世界地理環境、生活飲食習慣的不同，也常會有一些區域性特殊的過敏原如亞洲地區的燕窩、蕎麥、芝麻等(1)，而這些食物過敏原在體內引發的異常反應，由輕微的皮膚紅疹或騷癢症狀到嚴重的過敏性休克都有可能。一般而言，病人會被懷疑有食物過敏的可能性，除了病人本身的描述外，最主要還是來自於醫師詳細病史的詢問及精確的理學檢查，進一步還包含體內(in vivo)及體外(in vitro)的檢測來加以確認。在本文中，我們將談論近幾年較被接受的檢查方式，例如：皮下測試(skin prick test: SPT)、偵測體內食物特殊免疫球蛋白 E (food-specific IgE antibodies)、過敏原貼布測試(atopy patch test: APT) 及食物過敏原激發測試(oral food challenges)；另外一部份目前仍屬於較受爭議的傳統醫學(complimentary alternative medicine)檢查，例如：血液食物特殊 IgG 或 IgG4 抗體偵測(food-specific IgG or IgG4 antibodies)、人體運動學(kinesiology)及舌下或皮下激發測試(sublingual or intradermal provocation tests)等。

### 偵測血液食物特殊免疫球蛋白 E (Measurement of serum food-specific IgE)

大部份食物經由 IgE 媒介的途徑，將食物的蛋白質連接到附著於 mast cells 或 basophils 上，而引發體內過敏反應，促使組織胺等過敏物質釋放，導致急性過敏臨床症狀發生。雖然食物過敏在體內的詳細機制，至今仍無法全然理解，因為血清中 food-specific IgE 的濃度高低，對於過敏食物引發的過敏反應有正相關

性，因此，血清中 specific IgE 的測試廣泛使用於食物過敏診斷。最近有些學者嘗試在 oral food challenges 導引下，尋求血清 specific IgE 臨界值，當患者 food-specific IgE 值超越此臨界值時，表示對某些食物有過敏反應的可能性(2)，這種預估方式目前較常應用於花生、蛋、牛奶及魚等過敏原，至於麥及豆類仍在努力中。

### 皮下過敏原測試(skin prick test)

將萃取的食物過敏原蛋白質經由皮下注射進入體內，觀察局部皮膚發紅及腫塊面積大小(wheal-and-flare response)，如同 serum food-specific specific IgE 的應該方式，對不同食物過敏原不同年齡有不同判別標準，例如 3 歲左右孩童，對牛奶過敏標準為 > 8mm，或蛋類 > 7mm 才判定為對過敏食物有陽性反應，而在 2 歲以下，則相對減到 6mm 及 5mm。有學者由 163 位嬰兒從出生追蹤到 4 歲，研究是否幼兒期對牛奶過敏者，會對牛奶漸漸產生耐受性(tolerance)，發現結合 SPT 及 serum food-specific IgE 的結果，為預測是否產生耐受性的良好指標(3)。不過，SPT 仍有高的偽陽性，及個人可能產生嚴重不良反應的缺點。

### 過敏原貼布測試(atopy patch tests)

此測試使用附著於貼布的過敏原萃取蛋白質，直接經由皮下接觸，觀察局部皮膚發紅及腫塊面積大小，經常用於診斷異位性皮膚炎病人，是否有食物過敏的可能性。有些研究指出，合併 serum food-specific IgE 的結果，可媲美 oral food challenge 的準確度，甚至可以彌補 SPT 及 specific IgE 較無法於豆類及麥類尋求適當臨界值的缺點(4)。但有時因 APT 呈現 non-specific reaction 而導致判讀困難，也因此某些學者仍有些爭議。不過到目為止，對某些特殊狀況，APT 仍被認為值得去使用。

## 食物過敏原激發測試(oral food challenges)

食物激發測試的主要功能，一方面除了要證實過敏原與臨床症狀的相關性；另一方面免除因懼怕體內食物過敏引發的反應，而採取不當的且有害身體健康的飲食限制。雖然此項測試目前公認為最有價值的檢查，然而昂貴的費用、病人不適感和耗時，並可能有過敏性休克(anaphylactic reaction)危險性為此項測試的缺點。不過在 Dr. Perry 等人在大學附設醫院小兒科過敏門診，執行此食物激發測試，結果顯示在專業人員操作下，仍有極高安全性(5)。一般而言，雙盲合併安慰劑對照組的激發測試(Double-Blind, Placebo-Controlled Food Challenges: DBPCFC)為最標準，但1歲以下的兒因無法有主觀症狀陳述，只能使用 open food challenge。

## 食物特殊性免疫球蛋白 G 或 G4 的偵測 (Measurement of food-specific IgG or IgG4)

在美國或歐洲某些大型實驗室，建議醫生或病人，食物特殊性免疫球蛋白 G 或 G4 可用於食物過敏診斷，甚至認為此些抗體可反應出慢性倦怠(chronic fatigue)、鼻竇問題(sinus problems)、頭痛(headache)、腸躁症(irritable bowel syndrome)和關節炎及其他身體或心理的問題。不過，目前認為此些食物過敏的檢驗，尚缺乏科學的根據，仍無法被採信。雖有極少數論文指出食物 IgG 與過敏有相關性，例如 Dr. Dixon 曾依據 114 位食物過敏者的特殊 IgG，而建議病人避免吃有陽性反應的食物，結果 75% 的病人有改善(6)。另外 Dr. Atkins 針對 150 位有腸躁病病人隨機接受兩種不同治療，一種為將血清中 food-specific IgG 高的食物過敏原於飲食中去除，另一種同樣去除相同食物過敏原的相類似的飲食(sham diet)，結果發現實驗組有良好的症狀改善(7)。但這些實驗缺乏安慰劑(placebo)雙盲(double-blind)設計及沒有 food challenge 的客觀根據而備受質疑。另外有些學者發現某些食物特殊性 IgG 高，並不一定造成食物過敏，Dr. Morgan 於蝦的激發測試陽性病人，發現其蝦的 specific IgG4 並不高。而 Dr. Szabb 研究在正常人及有過敏者其體內牛奶及花生蛋白的 IgG 及 IgE 血清中的數值，發現正常人其 IgE 較低，但 IgG 則有較高的傾向。Dr. Eysink 在一項 645 位小朋友的研究中發現，以 IgG 來預測食物過敏，有 16.5% 的陽性率(positive predictive

value)及 90.6% 的偽陽性(negative predictive value)，所以認為 IgG 對預測食物過敏仍不甚有助益(8-10)。與血清中 food-specific IgE 相較，food-specific IgG 的濃度高低，與食物過敏的相關性較不一致。今年 Dr. Suzanne 在一篇名為” IgG to foods : a test not ready for prime time” 的評論文章指出，雖然偵測 IgG 似乎有很大的商業市場，但對於檢查的費用與病人的實值效益，希望醫師能站在實證醫學的角度好好評估，畢竟病人的詳細理學檢查及病史詢問，和良好的病人衛生教育也是極為重要(11)。

## 人體運動學(kinesiology)

受測試者一手握著含有某種食物的器皿，技術員於受測試者另一手偵測肌肉張力，根據肌肉收縮反應所釋放能量的多寡，來作為食物過敏診斷基準，不過此診斷的方式仍未被確認與採信。

## 舌下或皮下激發測試(sublingual or intradermal provocation tests)

此種激發測試主要經由舌下或皮下路徑，將食物過敏原送入體內，再觀察受試者的局部反應和病人自覺症狀。截至目前有 2 篇論文利用雙盲及對照組方式的實驗，結論發現似乎無法排除來自於安慰劑的效果(placebo effect)(12)。

## 結論

食物過敏原的激發測試，仍是目前檢驗食物過敏最重要的工具，除非年紀過小，給予 open oral food challenge，否則 DBPCFC 仍是最標準方式。food specific IgE 與 SPT 的臨界值，在某些情況下，可以考慮不作 food challenge。APT 適當的與 food oral challenge 配合，對異位性皮膚炎孩童的食物過敏方面，可提供更完整訊息。有關傳統且未經證實的檢驗方式，例如血液食物特殊 IgG 或 IgG4 抗體偵測等，因缺乏科學根據，目前仍不建議使用。

## 參考資料

1. Shek LP and Lee BW. Food allergy in Asia. Curr Opin Allergy Clin Immunol 6(3) : 197-201, 2006 Jun
2. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. J



- Allergy Clin Immunol 107(5) : 891-6, 2001 May
3. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 15(5) : 435-41, 2004 Oct
  4. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C and Staden U et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006 Oct;118(4) : 923-9. Epub 2006 Aug 24.
  5. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 114(5) : 1164-8, 2004 Nov
  6. Dixon HS. Treatment of delayed food allergy based on specific immunoglobulin G RAST testing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123(1 Pt 1) : 48-54, 2000 Jul
  7. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 53(10) : 1459-64, 2004 Oct
  8. Morgan JE, Daul CB, Lehrer SB. The relationships among shrimp-specific IgG subclass antibodies and immediate adverse reactions to shrimp challenge. *J Allergy Clin Immunol* 86(3 Pt 1) : 387-92, 1990 Sep
  9. Szabó I, Eigenmann PA. Allergenicity of major cow's milk and peanut proteins determined by IgE and IgG immunoblotting. *Allergy* 55(1) : 42-9, 2000 Jan
  10. Eysink PE, Bindels PJ, Stapel SO et al., Do levels of immunoglobulin G antibodies to foods predict the development of immunoglobulin E antibodies to cat, dog and/or mite? *Clin Exp Allergy* 32(4) : 556-62, 2002 Apr
  11. Teuber SS, Beyer K. IgG to foods: a test not ready for prime time. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7(3) : 257-8, 2007 Jun
  12. Jewett DL, Fein G, Greenberg MH. A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity. *N Engl J Med* 323(7) : 429-33, 1990 Aug16

**Xyzal** offers  
 驅異樂

- ◆ Comprehensive and powerful symptom control<sup>1,2,3</sup>
- ◆ Sustained and long-term activity<sup>1,2,3</sup>
- ◆ Improvement in comorbidities and quality of life<sup>1,2,3</sup>
- ◆ Safety profile<sup>4</sup>

*no potential for relevant drug-drug interaction<sup>5</sup>*

新核准適應症：持續性過敏性鼻炎 (PER) 所引起的各種過敏徵狀

Reference:

1. Bachert C et al. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 838
2. Kapp A, and Pichler W.J., *International Journal of Dermatology* 2006; 45: 469-74
3. Nettis et al. *Brit J Dermatol* 2006; 154(3) :535-536
4. Klimek L, and Hundorf I *Allergologie*, 2002; Jahrgang 25 (1): S1-S7
5. Xyzal Summary of Product Characteristics, UCB

使用前詳閱說明書資訊及注意事項；詳細處方資料備索



優善碧股份有限公司

地址：台北市光復北路11巷35號12樓  
 電話：(02) 2747-2089  
 傳真：(02) 2747-2127

■衛署藥種字第023792號 ■北市衛藥廣字第96060032號  
 Modern lifestyles have evolved such that we now spend a lot of time indoors. So while we may be spending less time in contact with pollen, we're spending a lot more time with mold, dust mites, and other indoor allergens. Xyzal<sup>®</sup> is a potent solution to today's problem: an antihistamine with the persistence to control the symptoms of your allergen, no matter what modern life throws at you.



LEVOCETIRIZINE 5 mg  
 TABLETS  
 TODAY'S ALLERGIES. POTENT TREATMENT.  
 LCZ/TWN/0307/01

## 衛教專欄

# 預防過敏 — 嬰幼兒飲食的臨床建議

歐良修 醫師

林口長庚兒童醫院 兒童過敏氣喘風濕科

由於生活型態的改變，兒童過敏疾病全世界的盛行率都持續上升，根據林口長庚兒童醫院 2002 年在台北市的調查，國小一年級氣喘的發生率約 20%，而過敏性鼻炎接近五成，而異位性皮膚炎也接近一成。現代父母親都想盡辦法來減少過敏兒的產生，很多父母可能在懷孕期間就開始避免一些高過敏原的食物，也有人使用水解奶粉、豆奶、羊奶等各種方法來減少過敏的產生，這些方法真的有用嗎？會比母乳好嗎？究竟母乳要餵多久？副食品什麼時候給才對？筆者將對這些臨床上大家常碰到的問題，給予建議，希望能對平常似是而非的觀念加以澄清，對大家有所助益。

如何避免過敏症的發生，首先要瞭解過敏預防，可分為一級、二級及三級預防。

一級預防(Primary prevention)，是在 IgE 過敏病還未發生前就來防止其發生。

二級預防(Secondary prevention)，是 IgE 過敏病已啟動後，防止進一步的致敏。

三級預防(Tertiary prevention)，是防止 IgE 過敏疾病發生後其症狀的產生。

### 一、那些食物容易過敏：

在嬰幼兒常見導致過敏的食物包括牛奶、蛋、花生及豆類，在孩童時期除了上述四種再加上麥類、堅果類、魚及貝殼類食物，到了成人則只剩花生、堅果類及海鮮類。很多食物過敏在二歲之內產生，大部分的食物過敏會隨著年紀長大而消失(例如牛奶、蛋)，但

是堅果類及海鮮過敏則不易消失。

### 二、為什麼嬰幼兒容易過敏：

根據統計，在一歲之前約有 8% 的小朋友有食物過敏的問題，然而慢慢下降，至成人下降到 2%；其原因可能因為嬰幼兒腸道功能並不完全，許多過敏原會經腸道的接觸而產生過敏，另外原因是在胎兒時體質本來就偏向過敏 (TH2 免疫反應)，否則若維持於 TH1 免疫反應，則容易流產。再加上現代環境衛生的進步使嬰幼兒接觸病原菌機會減少，更容易使新生兒的體質維持在 TH2 過敏狀態，所以容易過敏。

### 三、那些人容易有過敏疾病：

目前無準確的方法預測，但廣為接受可預測過敏的發生包括家族史及臍帶血 IgE 過敏抗體二項。根據不同的研究，若父母其中一人有過敏疾病，則小朋友有 38-58% 的機率有過敏疾病，若父母二者都有過敏疾病，則機率提升到 60-80%，若前一胎也有過敏疾病，則超過九成下一胎也會有過敏疾病，而單純由臍帶血 IgE 抗體上升來預測過敏疾病則不到三成，但若合併家族史可提升到 56%，但要提醒大家的是若臍帶血 IgE 即使正常，這些小朋友仍有二成以上之後會有過敏疾病的可能。目前有一個較為可信的指標，是由 Gastro-Rodriguez JA 等人提出，可以預測 1~3 歲時期常喘鳴的小朋友在 6 歲以後會不會有氣喘發作。如果小朋友有一項 major criteria(父母親有氣喘或本身有異位性皮膚

炎)，或有二項 minor criteria(過敏性鼻炎、在非感冒時也有喘鳴發作、eosinophils>4%)，則八成左右在6歲以後仍會有氣喘發作，反之則97%在6歲之後不會有氣喘產生。

#### 四、懷孕及哺乳，媽媽需要飲食控制嗎？

以目前大規模研究，懷孕期間飲食控制並無法減少過敏兒的產生，而且對媽媽及胎兒的營養有不利的影響，所以媽媽們不須在懷孕期間避免任何食物（頂多避免花生或堅果類）。而至於哺乳期間的飲食控制較具規模的研究有些顯示其成果不彰，而有些研究則發現可減少異位性溼疹的嚴重度（不包括氣喘及過敏性鼻炎）。美國小兒科醫學會建議哺乳期間可避免花生及堅果類的食物，而蛋、牛奶及魚則是考慮性的限制。但歐洲並不建議對哺乳婦女做飲食限制。我們的建議是哺乳期間避免花生及堅果類，而牛奶及蛋不是常規須避免的食物，只針對特別嚴重個案或有強烈動機的父母作建議性的避免，而且要提醒媽媽補充鈣質。

#### 五、水解奶粉、豆奶、羊奶可以減少過敏嗎？

目前沒有證據顯示羊奶及豆奶可以幫助一級預防過敏，所以不建議。雖然很多家長喜歡用羊奶，但歐洲食品安全部在2007年3月對羊奶的評論為：目前的羊奶配方對嬰幼兒的營養及安全的證據是不足的，而且沒有可信的證據支持羊奶比牛奶配方減少過敏的產生。至於水解奶粉對於過敏的一級預防並沒有優於母乳，所以母乳仍是首選。而水解奶粉包括完全水解及部分水解奶粉，相較一般牛奶配方，二者是可以減少嬰幼兒牛奶過敏症的產生，所以對於無法持續哺育母乳的媽媽，水解奶粉是可能選擇的替代品。至於預防的效果，完全水解，比一般部分水解來的有效，但由於價格較貴，口感較差，所以嬰幼兒接受度較低。所以這類小朋友，可以選擇部分水解奶粉。但要提醒大家的是，若是已對牛奶過敏的嬰幼兒，使用部分水解

奶粉仍有一半以上仍會過敏，此時必須與醫師討論，接受適當飲食改變。另外根據研究，對牛奶過敏者(IgE陽性)，其中有15%同時有豆類特異性IgE抗體，所以要建議改成豆奶前，須先確認小朋友無豆類過敏。但是要提醒的是milk allergy在小小孩有一半以上是非IgE mediated之過敏反應(eg. Dietary protein-induced enterocolitis)，而這些人有超過50%同樣對soy protein過敏，所以豆奶使用須非常小心，此時可能要選用完全水解奶粉來防止非IgE mediated之cow milk allergy。

#### 六、何時添加副食品？那些食物需要避免？

目前研究顯示，早於四個月添加副食品會增加過敏的產生。一般嬰兒在4-6個月大時可開始添加副食品，對於預防過敏而延遲副食品，歐洲建議5個月後才開始，美國則建議6個月大以後開始使用，這是比較沒有爭議的。但美國兒科醫學會對於預防過敏額外建議牛奶及乳製品在一歲後才使用，蛋類於滿兩歲後才食用，而花生、堅果類及海鮮至滿三歲以後才食用。由於國情不同，我們建議6個月後才添加副食品，一歲前避免上述食物，但對於特別的個案，蛋可兩歲才食用，堅果類及海鮮3歲後才食用。但要提醒大家，延遲過敏食物的接觸，目前看來對食物過敏及異位性皮膚炎可能有一些效果，但對呼吸道的過敏疾病效果不是很明顯。尤其不建議晚於6個月大後更久才接觸副食品，因為更晚再接觸副食品可能會造成生長遲緩、鐵質不足、咀嚼功能發展不良，根據目前的研究，也不會比6個月即接觸副食品的小朋友有更好的保護力，所以並不建議。

最後提醒大家，過敏疾病並不可怕，除了飲食，居家環境也很重要，希望大家讀完文章後，能夠指導家長們以正確的態度來面對過敏食物的選擇，促進過敏兒童健康的發展。